



Tesis Doctoral

**UN ESTUDIO COMPARADO
SOBRE LA MODULACIÓN DE LA CONDUCTA
POR FACTORES MOTIVACIONALES
Y EMOCIONALES**

Juan Carlos Ruiz Salas

Dirigida por

Dr. L. Gonzalo De la Casa Rivas



FACULTAD DE PSICOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA EXPERIMENTAL

TESIS DOCTORAL:

**UN ESTUDIO COMPARADO SOBRE
LA MODULACIÓN DE LA
CONDUCTA POR FACTORES
MOTIVACIONALES Y EMOCIONALES**

Autor: JUAN CARLOS RUIZ SALAS

Dirigida por:

Dr. L. Gonzalo de la Casa Rivas

Prólogo

“Cuando llegamos a casa, indudablemente, nos derrumbamos. Parece que todos los pisos que tenemos encima del nuestro se nos han caído encima.”

(...)

“Y ¿ahora qué? Tenemos un evento programado para el 29 de abril, dentro de 4 meses. Todo está organizado, muchos detalles ya están preparados, seguro están encargando el hielo del cóctel que pensaba tomar en el crucero por los Fiordos. ¿Qué hago ahora? Habrá que avisar a la friolera de 400 personas que iban a acompañarnos... ”

(...)

“Lo tengo todo planteado para una vez termine el contrato, en verano, empezar a escribir la tesis, ya tengo pensado varias ideas para la conclusión.

Pero ahora... ¿para qué?”

(...)

“Después de un par de horas angustiosas, llegó un amigo y me dijo lo mejor que nadie me ha dicho nunca en mi vida:

¿Ya estás muerto? NO, pues a darnos una vuelta por el centro de Sevilla, AHORA.”

(...)

“Cuando llegamos al centro, sentados en una cafetería de la Plaza de la Encarnación, sentí la mejor sensación que nunca he sentido. **Respiro.**

Estoy vivo.”

(...)

"Pues miremos hacia delante, que me quedan muchas cosas por hacer."

Anotaciones de mi inexistente diario, enero de 2017

Agradecimientos

Después de algunos años divagando por el último pasillo de la facultad, está llegando el momento de cerrar esta apasionante etapa. Sin duda, es gratificante haber reorientado varias veces mis gustos y preferencias, a pesar de algún obstáculo encontrado, para llegar hasta donde hoy estoy. En este paseo en el que me he cruzado con tantas personas he intentado empaparme de lo que han sabido aportarme. Por esta razón hago un agradecimiento general a todas ellas, ya que no consideraría justo que alguien se me olvidara. Sin embargo, hay algunos nombres que no pueden faltar en estas páginas por sus contribuciones tanto profesionales, que dan sus frutos en este trabajo, como personales.

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi director de tesis D. L. **Gonzalo** de la Casa Rivas por confiar en mí cuando ni yo mismo lo hacía. Gracias por considerarme un buen candidato para trabajar en tus proyectos en el laboratorio y el hospital. Gracias por tu templanza, tu sinceridad, tus consejos y tu sabiduría en la dirección de este trabajo. Pero, especialmente, gracias por “acompañarme” en la sala de espera, aún cuando yo no estaba.

No quiero dejar pasar esta oportunidad para agradecer, también, a la Dra. Díaz Argandoña. Gracias por hacer que esto de la investigación me guste y por cada letra japonesa, por cada explicación de los análisis estadísticos que, ciertamente, años después me dieron seguridad para afrontar un contrato como profesor de metodología en la Universidad de Huelva. Fue un placer compartir la primera parte del paseo contigo, **Estrella**.

Me gustaría seguir agradeciendo a miembros del grupo de investigación con el que he tenido el gusto de compartir experiencias durante este tiempo, de una u otra forma. A **Juan Carlos** por tus llamadas y consejos, a **Juan Pedro** por su fina ironía a veces tan bien hilada, a **Manolo** por aquella vez que te emocionaste, a **Lalo** por tu locuaz espontaneidad, a **Lucía C.** y **Lucía V.** por vuestras risas y momentos compartidos en el laboratorio, a **Inma** por demostrarme que nunca he estado tanto tiempo en el laboratorio como tú, a **Aarón** por tus charlas y curso de estadística, a **Inma Dorado** por tantas cosas aportadas en todo este tiempo, a **Paola** por enseñarme el orden y por muchos desayunos compartidos, a **Chui** por ser mi divertido compañero “juvenil”, a **Melanie** y **Yägmur** por tener que hablar inglés cada día en el trabajo. A **Paula**, nuestra gallega, por tanta risa paseando por la Alameda. . .

A los **alumnos de prácticas**, **TFGs** y **TFMs** que habéis pasado por el laboratorio y a mis **alumnos de la Universidad de Huelva**, porque más que enseñaros algo, he aprendido de vosotros.

A **Gabi** y a **Nati**. No sería razonable que escribiera tantas cosas que tengo que agradeceros, por lo que gracias por cada llamada y consejo y por cada cita en el *Rufino* que deberíamos seguir eternamente repitiendo. A **Capea**, por todo lo que nos aportas a pesar de tu disfrazada frialdad y ensayada ironía. Por cada plato que nos preparaste. Por cada falgal en el que nos has metido, por el que hemos querido matarte, y en los que nos hemos llenado de barro hasta la cintura. Por tu peculiar amistad, gracias. A **Inma**, por cada mensaje diario de apoyo y por cada mensaje de audio. Gracias.

A mi **familia**, a toda mi familia. Especialmente a mi **madre**, por tu fortaleza y afán de superación tras cada expectativa frustrada, por la alegría y el agobio de esperar mi consejo u opinión antes de afrontar o hacer algo. A mi **padre** porque en su forma de ser y en su silencio rural me ha enseñado muchísimas cosas. A mi **hermano** por ser modelo en mi portada y por estar siempre cerca compartiendo luchas en la trinchera de cada batalla. A mis **abuelos**, mis **tíos** y **primos** por estar. A mi otra familia. Gracias **Jesús**, **M^a Carmen**, **Chechu**, **Patri** y a todos los demás. . . por vuestra confianza en mí

como investigador y por dejarme pasear entre olivos.

A **Toro** y a **Matcha** por escuchar mis mejores explicaciones y echarse la siesta a mi lado mientras escribía esta tesis.

Por último, a **Auxi**. Estoy seguro, que aún viviendo tres vidas no me daría tiempo para agradecerte todo lo que haces por mi. Primeramente, por enseñarme a trabajar con ratas, sin morir en el intento. Gracias por animarme a unirme a la que era “tu” línea y grupo de investigación. También, gracias por cada corrección de este trabajo, por tus “no te enfades, pero...”, por todo lo que has aportado a este manuscrito. Pero por encima de cualquier cosa, gracias por cada jalón que le das a mi alma en cada socavón que la vida nos ofrece, por tu apoyo sincero pese a todo, y por quererme de la forma tan extremadamente incondicional en la que lo haces. GRACIAS.

Índice general

Prólogo	I
Agradecimientos	III
Índice	VIII
Lista de figuras	IX
Resumen	XI
Abstract	XIII
1. Introducción	1
1.1. Dolor psicológico - Frustración	3
1.2. CSNc como procedimiento para medir la frustración	10
1.2.1. Aproximaciones teóricas	14
1.2.2. Bases neurales del CSNc	26
1.3. Factores implicados en el dolor psicológico	33
1.3.1. El papel de los factores emocionales en el CSNc	34
1.3.2. El papel de los factores motivacionales en el CSNc	39
1.4. El procesamiento de la información relevante	43
1.4.1. Respuesta de sobresalto	44
1.5. Procesamiento de la información irrelevante	47
1.5.1. Inhibición prepulso	48
1.6. Procedimiento para medir la respuesta de sobresalto y la IPP	52
1.7. El papel de los factores emocionales en el procesamiento de la información	55
2. Objetivos	63
3. Resumen global de los resultados	67

ÍNDICE GENERAL

4. Discusión	77
5. Conclusiones	93
6. Conclusions	97
7. Bibliografía	101
Anexos	143
A. Publicaciones aportadas	143
A.1. Ruiz-Salas et al. (2020)	145
A.2. Ruiz-Salas & De la Casa (2020)	154
A.3. Ruiz-Salas, J.C. & Mena, A., (2020).	165
A.4. Ruiz-Salas, J.C. (<i>en preparación</i>)	208

Índice de figuras

1.1. Adaptación de Ortega et al. (2017). Circuito neural subyacente a la devaluación de recompensas en el Contraste Sucesivo Negativo Consumatorio (CSNc).	28
1.2. Adaptado de Ruiz-Salas y De la Casa (2020). Ejemplo de protocolo para registrar la respuesta de sobresalto y la IPP en humanos. . .	55

Resumen

En esta tesis analizamos cómo determinados factores emocionales y motivacionales modulan respuestas estables como la consumatoria en procedimientos de contraste sucesivo negativo consumatorio (CSNc) en roedores o la respuesta de alerta y la inhibición prepulso en humanos. En nuestra investigación, llevamos a cabo un estudio donde se confirmó que manipulaciones motivacionales como el estado de privación modulan el efecto de CSNc en ratas. Específicamente la privación de agua, en comparación con la de comida, anula el efecto de contraste por la saliencia de la dimensión hidratante del incentivo. Considerando las consecuencias emocionales aversivas de la devaluación del incentivo, en otro estudio analizamos la asociación entre los efectos de morfina y el contexto sobre el CSNc. Los resultados mostraron que la mera presencia del contexto, tras varias sesiones de condicionamiento y en ausencia del fármaco, producía una respuesta similar a la producida por la droga. De esta forma, las claves contextuales asociadas al efecto ansiolítico de la morfina fueron capaces de interrumpir el efecto de contraste. Por último, en la línea de investigación sobre factores emocionales, llevamos a cabo

un estudio sobre la respuesta de sobresalto y la inhibición prepulso con participantes humanos en el que se indujo un estado afectivo positivo mediante la presentación de fotografías de seres queridos. Los resultados revelaron una reducción tanto de la magnitud de la respuesta de alerta como de la inhibición prepulso en la condición afectiva positiva en comparación con una condición afectiva neutra. Nuestros resultados muestran las posibilidades derivadas de la inducción de cambios motivacionales y emocionales para producir modificaciones en diferentes procesos conductuales básicos tanto en animales como en humanos.

Abstract

In this thesis, we analyze how emotional and motivational factors modulate stable responses such as the consummatory response in a consummatory Successive Negative Contrast procedure (cSNC) in rats, or the startle response and prepulse inhibition in humans. In our research, one study confirmed that changing the animal's deprivation state modulated the cSNC effect in rats. Specifically, water deprivation compared to food deprivation disrupts the contrast effect since the animals pay more attention to the hydrating component of sucrose solution than to its value as a source of calories. In a second study, and considering the aversive emotional consequences of the devaluation of the incentive, we analysed the effect of testing cSNC in presence of a context repeatedly associated with morphine. The results of this study showed that the presence of the conditioned context reduced the contrast effect in a drug-free test. Therefore, we conclude that contextual cues associated with the anxiolytic-like effects of morphine interrupted the contrast effect. Finally, and regarding the study of emotional factors, we examined the effect of a positive affective state

induced in the participants by the presentation of photographs of family and closed friends on startle response and prepulse inhibition in humans. The results revealed a reduction in the magnitude of startle response and prepulse inhibition in the positive affective condition as compared to a neutral affective condition. In general, our results show that motivational and emotional changes can modulate some basic behavioral processes both in animals and humans.

Introducción

Un día cualquiera sales a trabajar, saludas a tu vecino en el ascensor y coges el autobús. Llegas al trabajo y tu compañero te saluda con un abrazo, te pregunta por cómo ha ido el fin de semana y, más tarde, tu jefe convoca una reunión urgente del equipo. Has quedado para comer con tu padre, al que hace dos semanas que no ves, en un restaurante famoso en la plaza más cercana donde siempre hay lista de espera, pero el dueño te conoce y te reserva la mesa sin problemas, los demás esperan impacientemente en la barra...

Este ejemplo ilustra lo que podría ser un lunes normal pero hoy en día es excepcional. El estado de alarma declarado por el COVID-19 ha provocado cambios en el ámbito sanitario, educativo y laboral de nuestro país, e incluso en la forma de relacionarnos. Las primeras

Introducción

reacciones emocionales ante el estado de alarma fueron de miedo e incertidumbre (Shigemura et al., 2020) pero a medida que se iba ampliando el estado de confinamiento hemos podido experimentar angustia, ira y frustración. El cambio radical generado ha provocado, en primer lugar, que nuestras expectativas más rutinarias no se cumplieren y, además, las reacciones de frustración han ido en aumento con las distintas ampliaciones del estado de alarma. Por supuesto, todas estas emociones han ido modulando nuestra conducta haciendo que aumentemos la ingesta de alimentos ya sea por aburrimiento o por ansiedad durante el confinamiento, hemos recurrido asiduamente a las redes sociales para paliar la falta de contacto con nuestros familiares y amigos o hemos rechazado la sobreinformación sobre COVID-19 para evitar sentir miedo ante el gran número de contagios. De igual forma, esta situación también ha afectado a procesos motivacionales, haciendo que la mayoría de personas mostráramos ciertas conductas para evitar el contagio como dejar de salir a la calle o usar mascarillas y guantes o, como han hecho muchos profesionales sanitarios, ofrecerse como voluntarios para paliar las consecuencias de esta pandemia (Vera-Villarroel, 2020).

Como vemos, tanto la emoción como la motivación son procesos que modulan nuestra conducta y nos preparan para iniciar, mantener o finalizar una acción (Palmero y Martínez Sánchez, 2009). Aunque se

trata de un tema complejo y multideterminado, desde el laboratorio podemos estudiar de forma experimental cómo actúan determinados procesos emocionales y motivacionales sobre mecanismos básicos de respuesta. Más concretamente, la frustración o dolor psicológico puede afectar a conductas simples tales como el consumo en ratas o la inducción de afecto positivo puede modular la respuesta refleja de sobresalto y la inhibición prepulso en humanos.

1.1. Dolor psicológico - Frustración

En esta situación excepcionalmente difícil que estamos viviendo, el ambiente o el contexto son cruciales no solo para nuestro desarrollo, sino que además influyen en nuestra forma de pensar y actuar. Todos los comportamientos que llevamos a cabo están determinados por la acción de una serie de estímulos ambientales o contextuales, que pueden ser placenteros o desagradables, conocidos como incentivos (Berridge, 2001; Toates, 1997). Por ejemplo, la propina que le damos al tendero por traernos la compra a casa es el incentivo para realizar esa conducta específica. Podríamos decir que los incentivos están relacionados con procesos psicológicos como la expectativa, la motivación, la emoción y la memoria (Torres y Papini, 2017). Cuando existe una discrepancia entre el valor real del incentivo y la expectativa que tenemos sobre éste se produce lo que se conoce como relatividad

Introducción

de incentivos (Torres y Papini, 2017). Como hemos dicho al inicio, a medida que ha ido avanzando el periodo de confinamiento, nuestras expectativas rutinarias no se han ido cumpliendo. Ciertamente, me dolía leer cada noticia sobre cada prórroga del estado de alarma. Pero, ¿me dolía alguna parte específica de mi cuerpo? o ¿me sentía frustrado y desilusionado porque no se cumplían mis expectativas?

La sensación de dolor tiene una dimensión física, social y psicológica (Papini et al., 2015). La más clara de todas es la dimensión física que hace referencia a las molestias que son causadas por lesiones o enfermedades. La dimensión social se desarrolla por la experiencia con situaciones de rechazo, exclusión, separación o pérdidas cuando se involucran otros individuos (MacDonald et al., 2011; Papini et al., 2015). Este dolor puede haber sido provocado por una situación real o por la anticipación de una situación (no real). Es difícil diferenciarlos porque muchas situaciones pueden generar estados desagradables provocados por emociones reales o anticipadas (MacDonald y Leary, 2005). Continuando con el ejemplo inicial, si mi compañero de trabajo me hubiera ignorado la primera vez que nos vimos, podría haberme sentido rechazado realmente (emoción real) y anticipar la amenaza social de sentirme rechazado (emoción anticipada) en situaciones similares que ocurran en el futuro. Investigaciones con humanos típicas de la psicología social combinadas, a veces, con técnicas de imagen

cerebral mostraron que en situaciones de exclusión social donde se genera un “dolor emocional” se activan las mismas áreas que cuando se siente un dolor físico (Eisenberger et al., 2003). Finalmente, el sentimiento incómodo generado por situaciones de nuestro día a día como la que hemos descrito anteriormente podemos llamarlo dolor psicológico, frustración, desilusión o decepción (Flaherty, 1996; Papini et al., 2006).

Es complicado definir el dolor psicológico o frustración. Podríamos considerar la frustración como un estado natural o experiencia introspectiva persistente en el tiempo, insostenible y desagradable que resulta de la valoración negativa sobre una incapacidad o deficiencia de uno mismo o que ocurre como respuesta a ciertos eventos especialmente relacionados con situaciones de pérdida, dolor, fracaso, decepción, vergüenza o culpa que generan emociones negativas como ira, desesperación, miedo, vergüenza, pena, culpa, desesperanza, soledad y pérdida (Eisenberger y Lieberman, 2004; Jollant et al., 2019; Meerwijk y Weiss, 2011; Shneidman, 1993). Desde la psicología experimental podríamos definir el dolor psicológico como las consecuencias emocionales aversivas que se producen tras la exposición a situaciones de pérdidas o de disminución de una recompensa en comparación con la que se esperaba (Papini et al., 2006). En estos casos tiene sentido que se produzcan consecuencias en el comportamiento y también

Introducción

emociones negativas como estrés, ansiedad, desesperación, angustia, así como conflictos, comportamientos agresivos, respuestas de evitación o síntomas depresivos (Huston et al., 2013). Como dijimos al inicio, las expectativas que teníamos sobre salir a la calle pronto, por ejemplo, fueron mermadas cuando leíamos la noticia sobre la ampliación del periodo de alerta lo que nos provocó un sentimiento de frustración. Una de las diferencias entre el dolor físico y psicológico es la ausencia de componente sensorial en el último (Papini et al., 2015). Cuando se provoca frustración o dolor psicológico, por la discrepancia entre las expectativas sobre el valor del incentivo y el valor absoluto del mismo, cabe destacar que este sentimiento o emoción no se produce por la acción de ningún evento sensorial concreto, sino porque realizamos una comparación entre el valor real y anticipado del incentivo que recuperamos de la memoria en base a nuestra experiencia (Papini et al., 2015). Cuando el incentivo o recompensa que esperamos inesperadamente disminuye, es inaccesible o se omite se genera un estado emocional interno que podemos llamar frustración primaria. Cuando la emoción se anticipa, basándose en estímulos condicionados relacionados con situaciones pasadas de ese tipo, se llama frustración secundaria (Amsel, 1992; Papini et al., 2015).

Las situaciones relacionadas con condiciones de pérdida son las que mayoritariamente generan dolor psicológico o frustración.

Estas situaciones, que explicaremos con detenimiento en apartados posteriores, podríamos clasificarlas en tres grupos: cuando la recompensa disminuye pero no se elimina totalmente, cuando se omite por completo y cuando se produce una obstrucción de la misma que impide o dificulta que la obtengamos (Ortega et al., 2017). Generalmente, la mayoría de los organismos han desarrollado diferentes formas de adaptación a situaciones en las que se omite o devalúa la recompensa (Papini, 2013). Los mamíferos específicamente, como consecuencia de las estrategias de adaptación generadas por el dolor psicológico, rompen el vínculo con los incentivos cuando cambian o desaparecen y reorientan sus comportamientos hacia otras fuentes de recompensa (Papini, 2002, 2006, 2003). Como hemos dicho previamente, este tipo de situaciones son una gran fuente de activación emocional y de conflicto en humanos (Papini et al., 2015). A lo largo de nuestra vida existen situaciones relacionadas con pérdidas como, por ejemplo, la muerte de nuestra pareja o de un familiar cercano, una separación o divorcio matrimonial, una condena penal, un despido laboral o la jubilación, que son las que presentan una puntuación más alta en grado de estrés evaluado mediante instrumentos como la Escala de Reajuste Social que analiza los eventos estresantes de la vida (Holmes y Rahe, 1967; Scully et al., 2000). Investigadores clínicos han demostrado que cuando nos separamos o perdemos a un ser querido se produce una serie de alteraciones emocionales y físicas que incluyen alteraciones de la función autonómica y de los patrones del sueño,

Introducción

inmunosupresión e incluso un incremento de la mortalidad (Bartrop et al., 1977; Hall y Irwin, 2001; Papini et al., 2006). En algunos casos, estas situaciones de pérdida de seres queridos o de bienes provocan experiencias traumáticas que pueden contribuir al desarrollo y severidad de los síntomas de un trastorno de estrés postraumático (TEPT; Papini et al., 2015). Este trastorno se caracteriza por la persistencia de síntomas como recordar recurrentemente la experiencia traumática, evitar personas o pensamientos relacionados con ésta, emociones negativas persistentes, hipervigilancia o deterioro en el ámbito social y ocupacional (American Psychiatric Association, 2013). El TEPT puede desarrollarse por exposición directa a eventos traumáticos como combates militares, ataques violentos personales, torturas, desastres naturales o ser diagnosticado de una enfermedad grave (Papini et al., 2015). Un ejemplo de esto fue el aumento de demandas al servicio de salud mental de personas que sufrieron la pérdida de familiares en el atentado terrorista del 11-S en las Torres Gemelas de New York (Galea et al., 2002). El mantenimiento de estas situaciones estresantes de forma crónica provoca alteraciones en nuestro comportamiento y en la salud y se asocia con una amplia variedad de trastornos psiquiátricos como depresión o ansiedad (Huston et al., 2013; Riboni y Belzung, 2017). Incluso, algunas investigaciones muestran que los niños de padres divorciados o separados tienen mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (McEwen, 2003). Estas situaciones de estrés crónico se asocian con un mayor

riesgo de padecer un trastorno depresivo con sintomatología severa (Carvalho et al., 2011; Huston et al., 2013) que tienden a ser más intensos en personas que han vivido eventos traumáticos o que están en tratamiento psiquiátrico en el momento de la pérdida (Franklin et al., 2002).

Una situación conflictiva y preocupante que seguimos viviendo actualmente es la de los refugiados sirios. La mayoría de niños sirios sienten un gran dolor psicológico por eventos vitales críticos como la pérdida de familiares durante el conflicto bélico o porque los han separado en diferentes campos de refugiados (Sirin y Rogers-Sirin, 2015). Este dolor psicológico provoca el desarrollo de trastornos depresivos, de ansiedad o TEPT en esta población (Buchmüller et al., 2018; Sirin y Rogers-Sirin, 2015). Estudios con refugiados de Guatemala, que experimentaron la desaparición de otras personas o la muerte violenta de familiares o amigos tras la guerra civil presentaban ansiedad, frustración y angustia, incluso 20 años después del conflicto bélico (Sabin et al., 2003).

La situación actual a nivel mundial acaecida por el COVID-19 está relacionada con multitud de situaciones de pérdidas estresantes: la pérdida de libertad o de nuestra rutina diaria como consecuencia del confinamiento (Brooks et al., 2020), el distanciamiento forzado

de nuestros seres queridos y amigos o, en casos extremos, la muerte de alguno de ellos. Cuando nos enfrentamos a esta extraordinaria situación de emergencia sanitaria pública las personas somos propensas a desarrollar algunos problemas psicológicos como depresión y ansiedad (Xiao, 2020), trastornos de estrés agudo, TEPT, insomnio, enfado, irritabilidad y/o cansancio emocional (Jung y Jun, 2020) y, por tanto, dolor psicológico o frustración.

1.2. CSNc como procedimiento para medir la frustración

El dolor psicológico o frustración, como hemos dicho previamente, se considera un estado aversivo que se produce cuando una recompensa real o anticipada se omite o se reduce (MacDonald et al., 2011; Papini et al., 2015). Podemos pensar que cualquier protocolo experimental donde se omita o reduzca el incentivo es válido para inducir frustración (Papini et al., 2015). Tradicionalmente para estudiar este fenómeno se han llevado a cabo experimentos con animales, roedores concretamente, en los que, en base a su experiencia previa con otros reforzadores (Torres et al., 2005), debían responder en función de la comparación entre la cantidad y calidad de una recompensa dada (Leszczuk y Flaherty, 2000).

El paradigma de Contraste Sucesivo Negativo consumatorio (CSNc) es útil para estudiar el dolor psicológico o frustración (Torres y Papini, 2017). Es un procedimiento en el que el valor del incentivo cambia y consiste, esencialmente, en la supresión del comportamiento observado en animales cuando, tras un periodo en el que han recibido un reforzamiento determinado, este se reduce en comparación con un grupo control al que se le da el mismo refuerzo durante todo el experimento (Torres et al., 2005). Específicamente, cuando nos referimos al contraste hacemos referencia a la diferencia real entre dos reforzadores (Flaherty, 1996) que pueden estar presentes a la vez en el mismo momento o bien uno de ellos puede ser recordado o anticipado (Torres y Papini, 2017). Cuando hablamos de contraste sucesivo nos referimos, normalmente, a un único cambio tras varias sesiones en la cantidad o calidad del reforzador, que puede ser de menor a mayor (contraste sucesivo positivo) o viceversa (contraste sucesivo negativo). El contraste sucesivo positivo o negativo se mide en situaciones donde se evalúan respuestas consumatorias (contraste sucesivo consumatorio; Kobre y Lipsitt, 1972; Mustaca et al., 2000; Papini, 2003) e instrumentales (contraste sucesivo instrumental, CSNi; Leszczuk y Flaherty, 2000). Las respuestas instrumentales son anticipadas porque se registran antes de que el animal esté en contacto con el incentivo (Torres y Papini, 2017). En las respuestas consumatorias se produce

Introducción

una interacción con la recompensa generalmente respecto al consumo, como pueden ser la frecuencia del lameteo (Guarino et al., 2020), el tiempo que están en contacto con el refuerzo (Flaherty, 1996; Muzio et al., 2011) y la cantidad consumida del mismo (De la Casa et al., 2018; Ruiz-Salas et al., 2020). En un experimento de CSNc se mide la conducta consumatoria cuando se reduce la recompensa, normalmente tras una disminución de la concentración de sucrosa de una disolución (del 32 % al 4 % de azúcar). Esta devaluación del incentivo provoca una supresión temporal del consumo en dicho grupo en comparación con el que recibe siempre la misma solución menos dulce, por ejemplo, al 4 % (Jiménez-García et al., 2019; Torres y Papini, 2017).

Como citamos previamente, la mayoría de situaciones que nos generan dolor psicológico o frustración se pueden clasificar en tres grandes grupos: devaluación, omisión y obstrucción de la recompensa (Ortega et al., 2017). En el primer caso, tenemos procedimientos como el CSNc y el CSNi (Flaherty, 1996). La extinción apetitiva sería un ejemplo de omisión de la recompensa (Norris et al., 2009). En este procedimiento una conducta que ha sido reforzada durante varios ensayos, deja de serlo y los animales responden inicialmente con un aumento de las respuestas que después disminuyen. Sin duda, la omisión inesperada de la recompensa causa frustración y se refleja en un amplio repertorio conductual en ratas: agresión,

agitación, ansiedad, vocalizaciones ultrasónicas, conductas de escape, inmovilización, respuestas alternativas a la recompensa y de búsqueda (Huston et al., 2013; Papini y Dudley, 1997). Respecto al último grupo, encontramos pocos casos que estudien el efecto de la obstrucción de la recompensa. Por ejemplo, en un experimento con bebés de un año se utilizó un objeto llamativo como incentivo para que lo manipularan (Kramer y Rosenblum, 1970). Posteriormente se colocó una pantalla que servía como obstáculo para que los bebés no pudieran coger el objeto, lo que desencadenó una reacción afectivamente negativa.

Si consideramos que el CSNc es eficaz para medir un estado emocional como la frustración, podríamos considerar este procedimiento como un potencial indicador del estado afectivo de los animales y, por tanto, útil para evaluar indirectamente el bienestar de los mismos (Ellis et al., 2020; Mendl et al., 2009). El CSNc es un procedimiento que se ha estudiado en mamíferos como ratas (por ej., Cuenya, Sabariego, et al., 2015), ratones (Mustaca et al., 2000), ovejas (Catanese et al., 2011), monos (Tinklepaugh, 1928), chimpancés (Cowles y Nissen, 1937), cerdos (Luo et al., 2020) y humanos (Cuenya et al., 2013; Kobre y Lipsitt, 1972). Este efecto de CSNc no se observa en algunos animales no mamíferos como los peces goldfish (Couvillon y Bitterman, 1985), tortugas (Papini y Ishida, 1994), palomas (Papini, 1997), abejas (Wiegmann y Smith, 2009), abejorros (Waldron et al., 2005) o sapos

(Muzio et al., 2011). Estos últimos son capaces de discriminar entre diferentes magnitudes del reforzador en la fase previa a la devaluación, por lo que se observa un efecto inverso de contraste debido a que después de la reducción de la recompensa o no muestran ningún cambio o lo hacen de forma gradual (Muzio et al., 2011). Es por esto por lo que algunos autores defienden la existencia de áreas cerebrales específicas para la frustración secundaria que parece ser específica de los mamíferos (Papini et al., 2006). No obstante, hay algunos pájaros en los que se observa el efecto de contraste (Freidin et al., 2009).

1.2.1. Aproximaciones teóricas

El dolor psicológico o la frustración se relaciona con situaciones aversivas de nuestra vida diaria vinculadas a pérdidas o disminuciones de recompensas esperadas que se producen ante expectativas no cumplidas (Papini, 2006). Debido a la cotidianidad del fenómeno es necesario conocer los mecanismos subyacentes al mismo como los factores emocionales o cognitivos implicados, así como sus bases neurofisiológicas. Tradicionalmente diferentes teorías han intentado explicarlos y se agrupan en tres grupos: emocionales, cognitivas y mixtas (Justel et al., 2010).

Teorías emocionales

Para estudiar la frustración, las teorías basadas en factores emocionales y/o motivacionales son las que mayor apoyo empírico han recibido. Las teorías emocionales más importantes han sido la teoría asociativa de Amsel (1958, 1992) y el modelo bidimensional de defensa de Gray (Gray, 1987; Gray y McNaughton, 2003).

Teoría de la frustración de Amsel

A finales de los años 50 del siglo pasado, Abram Amsel (1922-2006) explicó qué es la expectativa y su importancia en la regulación del aprendizaje. Según su teoría de la frustración y el aprendizaje disposicional (Amsel, 1958, 1992) un animal aprende a anticipar una recompensa gracias a la presencia de claves contextuales que anuncian su llegada en el contexto experimental. Si la recompensa es omitida de forma inesperada se desencadena un proceso de frustración primaria, una respuesta emocional innata, incondicional y aversiva (Justel et al., 2010), que ejerce una influencia motivacional parecida al drive o al arousal (Mustaca, 2017). Una vez que se produce la omisión o la devaluación de la recompensa, las claves que indicaban la presencia de la misma son capaces de anticipar la frustración. Por ello, en ocasiones posteriores, los estímulos asociados con esta emoción negativa son capaces de provocar una expectativa condicionada (frustración secundaria) del estado emocional inicial (frustración

Introducción

primaria; Baquero y Gutiérrez, 2007; Justel et al., 2010).

La expectativa condicionada genera situaciones estresantes porque están relacionadas con dos tipos de respuestas: apetitivas y aversivas (Mustaca, 2017). La mayoría de estas situaciones estresantes provocan un aumento de la actividad del sistema hipotalámico-pituitario-adrenal (Herman, 2018) y, en ocasiones, los niveles de corticosterona correlacionan con la ejecución de tareas que involucran aspectos emocionales (Lopez-Seal et al., 2013). En algunos experimentos donde los animales perciben una devaluación u omisión de la recompensa se observa un aumento de corticosterona y adrenocorticotropina (ACTH) en el primer y segundo ensayo después del cambio del incentivo (Flaherty et al., 1985; Mitchell y Flaherty, 1998). Este tipo de situaciones provoca un conflicto de aproximación-evitación con la recompensa devaluada ya que el efecto de frustración requiere una comparación entre el incentivo actual y el recuerdo del incentivo recibido previamente. Específicamente, los animales tienden a aproximarse a la botella donde está el reforzador devaluado pero lo rechazan debido al estado emocional generado cuando lo comparan con el incentivo inicial, es decir, en función del valor relativo de los reforzadores (Rueti et al., 2009). Este conflicto de acercamiento-evitación provoca un efecto de CSNc que puede reducirse cuando se administran fármacos ansiolíticos (Genn, Tucci, et al., 2004)

como midazolam (Becker, 1986), diazepam (Mustaca et al., 2000) o etanol (Kamenetzky et al., 2009), especialmente durante el segundo ensayo tras el cambio del reforzador (Flaherty et al., 1986). Otros estudios demuestran que fármacos que tienen un efecto analgésico como la morfina, agonista opioide, reducen el efecto de contraste y otros, antagonistas como la naloxona, lo aumentan (Pellegrini et al., 2005).

Modelo bidimensional de defensa

La teoría de la inhibición conductual o modelo bidimensional de defensa propuesta por Jeffrey A. Gray (1934-2004) es otra teoría que enfatiza el rol de las emociones tras la pérdida o devaluación del incentivo (Gray, 1987; Gray y McNaughton, 2003; McNaughton y Corr, 2004) y aporta apoyo neurofisiológico a la teoría de Amsel (1992). En este modelo se establece una equivalencia entre el miedo y la frustración, estados emocionales activados por la experiencia del dolor y del “no-reforzamiento”, respectivamente. Estos pueden ser considerados respuestas o estados emocionales internos condicionados ya que son fruto del aprendizaje. Si utilizamos términos de Amsel (1992), el dolor es una manifestación de un estado emocional incondicionado e innato (frustración primaria) y el miedo manifiesta estados emocionales condicionados (frustración secundaria). Esta teoría considera que los eventos afectivos realmente solo son de dos tipos: positivos y negativos

Introducción

(Gray y McNaughton, 2003). Ejemplo de ellos serían los derivados de recompensas y castigos (McNaughton y Corr, 2004). Dicha teoría considera también que la ausencia de un evento positivo esperado funcionalmente es igual que si se da un evento negativo y viceversa (Gray, 1975). Actualmente, la omisión de una recompensa esperada que genera frustración es una fuente más común de estrés y aversión que los estímulos que producen dolor o que amenazan la supervivencia.

De acuerdo a este modelo podríamos hablar de dos dimensiones diferentes: la dirección defensiva y la distancia defensiva (McNaughton y Corr, 2004). En la dirección defensiva podemos diferenciar dos estados emocionales diferentes relacionados con el miedo y la ansiedad. El miedo está relacionado con comportamientos provocados por un depredador y no son sensibles a fármacos ansiolíticos. La ansiedad se vincula con un conjunto diferente de comportamientos relacionados con la evaluación de riesgos potenciales y sí son sensibles a fármacos ansiolíticos. Lo que realmente diferencia a los dos estados emocionales es lo que se conoce como dirección defensiva. El sistema neural del miedo se encargaría de alejarnos de la fuente de peligro y el sistema neural de la ansiedad nos acercaría. El hecho de acercarnos a la fuente de peligro hace que hagamos una evaluación de los riesgos más detallada y cautelosa. La segunda dimensión, la distancia defensiva, hace referencia a la distancia real hasta la fuente de peligro en una

situación particular. Cuando la situación es peligrosa será necesaria una mayor distancia real para lograr la misma distancia defensiva que en el caso de situaciones menos peligrosas donde la distancia defensiva equivaldría a una menor distancia real. De igual modo, en la misma situación peligrosa, pero con un individuo con menos miedo, necesitaríamos una distancia menor real para lograr la misma distancia defensiva (McNaughton y Corr, 2004). Por tanto, la distancia defensiva operacionaliza una evaluación cognitiva de la intensidad potencial de la amenaza y controla el tipo de comportamiento defensivo que podemos observar: evitación defensiva o acercamiento defensivo. En el caso de la evitación defensiva, cuando la distancia percibida respecto a la fuente de peligro es pequeña, el sujeto actúa con un ataque defensivo provocado por una reacción de pánico; cuando la distancia es media, el sujeto intenta escapar o genera una conducta de freezing provocada por una reacción fóbica; cuando la distancia es grande, el sujeto no hace nada. En el acercamiento defensivo, cuando la distancia percibida es pequeña, el sujeto se queda inmóvil, congelado; cuando la distancia es media, el sujeto evalúa el riesgo y cuando es grande, no emite ninguna conducta.

Teorías cognitivas

Las teorías cognitivas se centran en la magnitud, el procesamiento y las respuestas que implican las recompensas (Justel et al., 2010). Desde un punto de vista cognitivo encontramos tres teorías que explican el efecto de frustración o contraste: teoría de búsqueda o exploración (Pecoraro et al., 1999), de decremento en la generalización (Capaldi, 1971) y del nivel de incentivos (Helson, 1964). Realmente solo podemos considerar válida la primera de ellas en la actualidad. Aun así, describiremos muy brevemente las otras dos teorías.

Teoría de exploración o búsqueda

La teoría de exploración o búsqueda propone que el contraste es un fenómeno emocional (Daly, 1974). Para aportar evidencia a esta teoría se llevaron a cabo experimentos con animales donde se les permitió abandonar el lugar donde sucedía el cambio del incentivo y trasladarse a otro en el momento de la devaluación (Adelman y Maatsch, 1956; Daly, 1974; Norris et al., 2009). Los autores explican este comportamiento en virtud de una hipótesis emocional, que defiende que los animales quieren escapar del lugar donde recibieron la frustración (Flaherty et al., 1978). No obstante, otra explicación plausible de los resultados, la hipótesis de búsqueda o exploración, puede ser que los animales cambian de lugar porque están buscando

el refuerzo perdido (Pecoraro et al., 1999). Experimentos con ratas en campo abierto, utilizando el procedimiento de CSNc, aportan datos que demuestran que tras la devaluación del incentivo las ratas aumentan sus conductas de ambulación (Flaherty et al., 1978). Este resultado puede ser explicado por la hipótesis emocional y por la exploratoria. En otro experimento donde los animales tenían cuatro tubos de sacarosa distribuidos por todo el campo abierto en lugar de un único tubo, los resultados fueron contradictorios a la hipótesis emocional. Según esta hipótesis los animales debían buscar con más frecuencia en cada tubo pero los resultados obtenidos mostraron que las ratas tenían menos contacto con los bebederos nuevos y realizaban menos cambios de un tubo a otro en comparación con un grupo control donde no se devaluó el incentivo (Flaherty et al., 1978). También es contradictorio con la hipótesis emocional que predice que los animales escapan de los tubos donde se devaluó la disolución (Justel et al., 2010). Sin embargo, en otro experimento realizado en un laberinto radial de cuatro brazos y utilizando también el procedimiento de CSNc, se observó que los animales buscaban más en los diferentes brazos en comparación con el grupo control (Pecoraro et al., 1999). Actualmente, y en base a los resultados dispares obtenidos, ninguna de las dos hipótesis pueden ser rechazadas a la hora de explicar el efecto de contraste sino que pueden ser consideradas complementarias (Justel et al., 2010).

Teoría del decremento en la generalización

Capaldi (1971) propone que la reducción en el consumo tras la devaluación del incentivo (32-4% disolución azucarada) se produce porque el nuevo reforzador (4%) no estaba involucrado en las condiciones iniciales de aprendizaje. Si nos centramos en el paradigma E-R, el refuerzo como estímulo generará una respuesta en los animales una vez se haya consolidado esta relación. Por eso, cuando se presenta el incentivo devaluado, un estímulo que es nuevo, el animal no responde como hacía anteriormente porque no hay una asociación establecida para hacerlo. Por esta misma razón, podemos explicar el efecto de recuperación del consumo que se produce tras varios ensayos en los que el animal está en contacto con el incentivo devaluado (fase después de la devaluación o fase *postshift*) y aprende la nueva relación. De igual forma, con esta teoría, se puede explicar el efecto de la reducción en el efecto de contraste como consecuencia de una pre-exposición en las primeras sesiones con el incentivo devaluado. A pesar de existir datos que aportan evidencias a esta teoría, es mayor el número que la contradice, por lo que no se considera válida, actualmente, para explicar el efecto de CSNc.

Teoría del nivel de adaptación y promedio del incentivo

Esta teoría, relativamente poco estudiada, defiende que los animales evalúan los reforzadores recibidos, realizan un promedio de los mismos y en base a ello generan sus expectativas y juzgan los que recibirán en el futuro (Helson, 1964). Si esta teoría fuera completamente cierta podríamos predecir un grado simétrico de contraste tanto positivo como negativo. No hay evidencias que apoyen esta hipótesis, ya que el contraste negativo se obtiene de forma más sencilla que el positivo (Annicchiarico et al., 2016; Flaherty, 1982).

Esta teoría sí explica el valor relativo de los hechos, de acuerdo a la Ley de Weber (1996). Esto es, la devaluación del incentivo provoca cambios en el comportamiento de los animales no por el valor absoluto del reforzador, sino por la comparación con el reforzador que había sido obtenido previamente. Por esto, podríamos pensar que evaluamos las situaciones en función de nuestra historia de aprendizaje y nuestras bases genéticas y biológicas (Justel et al., 2010).

Teorías mixtas

La teoría mixta o también conocida como el modelo multietapas del CSNc surge como explicación a los diferentes resultados encontrados

Introducción

en varios experimentos en los que se administran ansiolíticos y se registran variaciones en los niveles de corticosterona (Pecoraro et al., 2009). Inicialmente parece complicado explicar los resultados ya que en algunos experimentos vemos una reducción del efecto de contraste desde el primer día después de la devaluación del incentivo y en otros a partir del segundo día *postshift* (Flaherty, 1996) tras la administración de este tipo de fármacos. Asimismo, existen resultados de diferentes experimentos donde se observa el aumento de los niveles de corticosterona el primer día *postshift* y en otros, a partir del segundo (Pecoraro et al., 2009).

Flaherty (1996) plantea que esta discrepancia en los resultados de la efectividad de los ansiolíticos o en los niveles de corticosterona se debe a la intervención de diferentes procesos psicológicos y neuroquímicos que ocurren en el momento de la devaluación o contraste (primer ensayo *postshift*) y en su recuperación posterior (a partir del segundo). La primera etapa se considera cognitiva, en la que se compara el valor real del incentivo devaluado con el recuerdo del incentivo inicial y que es buscado. En esta etapa, por tanto, identificamos procesos diferentes como la detección de cambio en el valor del reforzador, el rechazo a consumir el reforzador devaluado y la búsqueda del inicial (Justel et al., 2010). La segunda etapa es justo el proceso contrario, la recuperación. La detección del

reforzador evaluado provoca un aumento de los niveles de estrés, con el consiguiente incremento en los niveles de corticosterona y un conflicto entre acercarse al incentivo devaluado que en valor absoluto (4 % de azúcar) sigue siendo agradable o retirarse porque se compara con el valor del incentivo inicial (32 %). En esta etapa de conflicto son efectivos los ansiolíticos (Flaherty et al., 1985; Mitchell y Flaherty, 1998).

Resultados más actuales muestran que el modelo propuesto por Flaherty (1996) presenta algunos problemas. Hay datos que muestran que el aumento de corticosterona se produce desde el primer día *postshift* (Genn, Tucci, et al., 2004) y no desde el segundo como él defendía, asimismo hay una disminución del efecto de CSNc tras la administración de ansiolíticos o una recuperación más lenta tras la administración de corticosterona en el primer ensayo *postshift* y una activación del sistema opioide. Esta activación del sistema opioide, que se activa cuando se experimenta dolor físico, es una prueba más de que el efecto de frustración (dolor psicológico) obtenido tras la devaluación de un incentivo es similar al dolor físico que se obtiene, por ejemplo, en experimentos mediante la prueba del plato caliente en ratas (Mustaca y Papini, 2005). En este sentido, cabe pensar que los factores emocionales se activan justo cuando el animal detecta el reforzador devaluado, sin descartar la acción de factores cognitivos.

En este sentido, parece indispensable que para que se produzca el dolor psicológico o frustración es necesario que exista un recuerdo consolidado del reforzador obtenido en los ensayos de *preshift* (Justel et al., 2010).

1.2.2. Bases neurales del CSNc

Los mecanismos neurales que subyacen al dolor psicológico o frustración que se produce tras la pérdida o devaluación de una recompensa han sido ampliamente estudiados y pueden organizarse en circuitos neurales. Dicho cambio en el incentivo tiene un impacto en el comportamiento siempre y cuando se produzca una reactivación de la memoria de la recompensa (Ortega et al., 2017). Aunque en el fenómeno de CSNc hay muchísimas áreas cerebrales implicadas, nos limitaremos a describir las áreas fundamentales implicadas en este fenómeno (ver Figura 1).

En el primer nivel del circuito neural descrito por Ortega et al. (2017) encontramos las áreas implicadas en el patrón de acción modal que se encarga del lameteo de sabores (Jones et al., 2006). Este mecanismo, necesario para la supervivencia, es innato en las ratas y se basa esencialmente en la detección y el consumo de sustancias. Se activa ante la presencia de estímulos específicos e involucra una

secuencia de respuestas. Aunque este mecanismo se encarga en sí mismo del lameteo (Flynn y Grill, 1988) es necesaria la influencia telencefálica encargada de modular las expectativas y memorias gustativas. Para conectar con el segundo nivel del circuito es necesaria la acción del núcleo parabraquial que conecta áreas telencefálicas con la amígdala. Lesiones bilaterales electrolíticas del núcleo parabraquial eliminan el efecto de devaluación de recompensa en situaciones consumatorias (Grigson et al., 1994).

El segundo nivel del circuito compromete a las áreas que reciben y procesan los sabores y aquellas que envían outputs encargados de la modulación del lameteo (Ortega et al., 2017). Este nivel asume dos funciones esenciales en el efecto de CSNc, por un lado, la comparación entre recompensas y, por otro, las emociones negativas producidas cuando existen diferencias entre los incentivos. Las áreas cerebrales encargadas de llevar a cabo estas dos funciones están organizadas en dos circuitos neurales diferenciados.

El área fundamental en el circuito de comparación de recompensas es la amígdala basolateral (Becker et al., 1984). Tal estructura responde a información sobre estímulos gustativos que recibe directamente del núcleo parabraquial o del tálamo gustativo (Sastre y Reilly, 2006) e indirectamente de la corteza insular (Lin et al., 2009). La

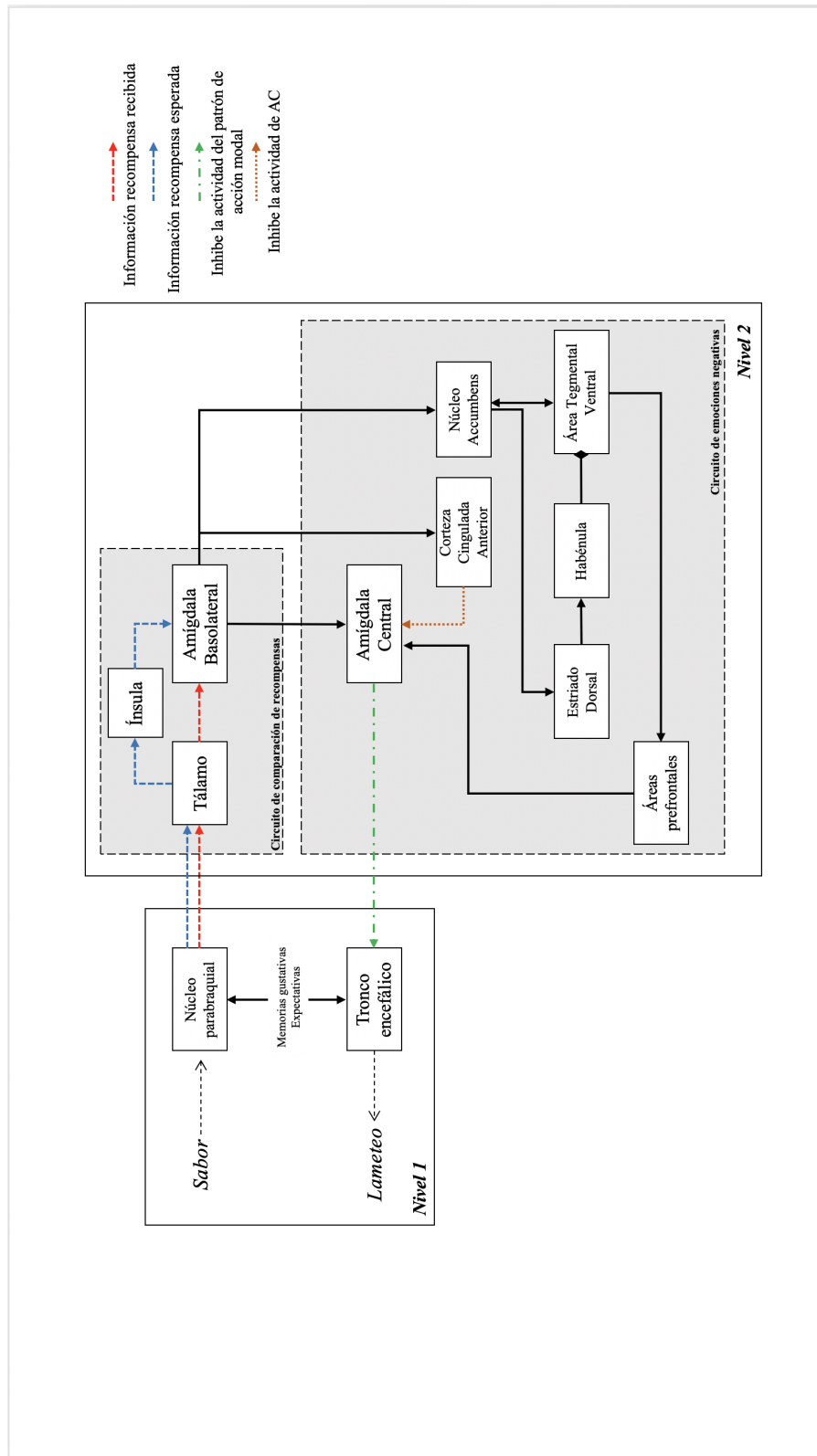


Figura 1.1: Adaptación de Ortega et al. (2017). Circuito neural subyacente a la devaluación de recompensas en el Contraste Sucesivo Negativo Consumatorio (CSNc).

amígdala basolateral es el área encargada de aportar información sobre la discrepancia entre la recompensa obtenida y la esperada (Ortega et al., 2017). La vía núcleo parabraquial-tálamo gustativo-amígdala basolateral aporta información sobre el incentivo recibido en ese momento, por ejemplo, una disolución azucarada al 4%. La vía núcleo parabraquial- tálamo gustativo- corteza insular- amígdala basolateral aporta información sobre la recompensa esperada, por ejemplo, la disolución al 32%. Lesiones en cualquiera de estas áreas (amígdala basolateral, núcleo parabraquial o tálamo gustativo) anulan la disminución del consumo por la discrepancia en la comparación de incentivos (Reilly y Trifunovic, 2003). Si la corteza insular no participara en el circuito o no estuviera activa, los animales responderían de acuerdo al valor absoluto del incentivo devaluado sin detectar la discrepancia entre ambos y, por tanto, no se produciría el efecto de contraste. Lesiones bilaterales electrolíticas de la amígdala basolateral provocan una atenuación del efecto de CSNc y lesiones de la amígdala bilateral medial causan la eliminación completa del efecto (Becker et al., 1984; Justel et al., 2010). Podríamos considerar que la amígdala tiene un rol muy complejo en situaciones de frustración secundaria que afecta tanto a procesos mnésicos como emocionales (Papini et al., 2006).

El circuito de emociones negativas se activa cuando existen

Introducción

discrepancias significativas entre las recompensas. La amígdala basolateral envía proyecciones directamente a la amígdala central o indirectamente a través de otras áreas (Paré et al., 2004) como el núcleo accumbens (Leszczuk y Flaherty, 2000) o la corteza cingulada anterior (Gabbott et al., 2005).

La amígdala central juega un papel fundamental en el CSNc. Experimentos donde se lesiona electrolíticamente antes del entrenamiento (Becker et al., 1984) o infusiones directas de benzodiazepinas en esta área, como el diazepam (Liao y Chuang, 2003), atenúan el efecto de CSNc. La inactivación reversible de la amígdala central con lidocaína también provoca la interrupción del efecto de contraste (Kawasaki et al., 2015). Asimismo, un mecanismo necesario para el CSNc puede involucrar el reclutamiento de neuronas de la amígdala central que normalmente se activan ante sustancias gustativas aversivas como la quinina (Wang et al., 2018) y, probablemente, también, ante la disolución devaluada (Guarino et al., 2020). En un grupo experimental donde se devalúa el incentivo, la inesperada reducción de la palatabilidad del mismo activa las neuronas de la amígdala central y provoca la supresión del consumo del incentivo devaluado. Sin embargo, en los animales del grupo control, que no presentan discrepancias en el valor del incentivo, la inactivación de la amígdala central no tiene efectos sobre el lameteo y, por ende, sobre

el contraste. La inactivación de estas neuronas podría eliminar los efectos emocionales de la devaluación de la recompensa y por tanto, la conducta consumatoria se haría en base al valor absoluto del incentivo (Guarino et al., 2020).

Con respecto a la función del estriado ventral o núcleo accumbens sobre el efecto de CSNc, su implicación es conocida en situaciones de pérdidas de recompensas (Genn et al., 2004) ya que se produce una disminución del flujo de dopamina en el núcleo accumbens cuando se produce una devaluación (Genn et al., 2004) u omisión del incentivo (Biesdorf et al., 2015). Las proyecciones de la amígdala basolateral hacia el núcleo accumbens parecen ser las responsables de la reducción de dopamina en el núcleo accumbens durante el primer ensayo de devaluación (Genn et al., 2004). Asimismo, varios estudios sugieren que la corteza cingulada anterior tiene un papel específico en el control de los comportamientos inducidos por la pérdida de recompensa (Ortega et al., 2017). Experimentos en los que se lesiona este área muestran que no solo no se reduce el contraste, sino que aumenta el efecto interfiriendo en la recuperación de la conducta consumatoria iniciada durante la segunda sesión después de la devaluación (Ortega, Uhelski, et al., 2011). Las lesiones de la corteza cingulada anterior no afectan al consumo de los animales antes de la devaluación del incentivo, independientemente del incentivo que hayan recibido (32

Introducción

o 4%), en comparación al consumo del grupo control o sobre el primer ensayo de postshift, pero sí provoca un retraso significativo en la recuperación del consumo del grupo devaluado en comparación con el control (Ortega, Uhelski, et al., 2011). Específicamente la corteza cingulada anterior podría inducir aprendizajes sobre las nuevas condiciones del incentivo devaluado (Ortega, Uhelski, et al., 2011) por lo que podríamos considerar que tiene un rol en la actualización de la memoria allocéntrica (Papini, 2003), memoria que codifica el cambio en el incentivo reduciendo el estado emocional negativo generado por la discrepancia entre recompensas. Las proyecciones de la amígdala basolateral hacia la corteza cingulada anterior podrían ser las responsables de la influencia inhibitoria de esta última sobre la amígdala central (McDonald, 1998), lo que podría ser consistente con el retraso en la recuperación del consumo tras la devaluación del incentivo después de la lesión electrolítica de la corteza cingulada anterior (Ortega, Uhelski, et al., 2011). De igual modo, existe una influencia moduladora adicional sobre la amígdala central que involucra vías que conectan el núcleo accumbens con el estriado dorsal y la habénula, que inhiben al área tegmental ventral. La inhibición del área tegmental ventral puede implicar a algunas áreas prefrontales no identificadas que parecen ser las responsables de la activación de los outputs desde la amígdala central (Ortega et al., 2017) como resultado de conexiones excitatorias desde áreas prefrontales y amígdala basolateral, y conexiones inhibitorias desde la corteza cingulada anterior.

En base a todo esto, podríamos concluir que, para que se produzca el efecto de CSNc, se requiere al menos inicialmente que la activación de la amígdala central sea más fuerte que las conexiones corticales inhibitorias, ya que estas juegan un rol fundamental en los procesos de recuperación (Ortega et al, 2017).

1.3. Factores implicados en el dolor psicológico

Las consecuencias conductuales básicas asociadas al dolor psicológico han sido ampliamente estudiadas a través de experimentos donde se ha usado el procedimiento de CSNc (Ortega et al., 2017; Papini et al., 2015; Ruiz-Salas et al., 2020; Torres y Papini, 2016). Como hemos descrito previamente, para que se observe un efecto de contraste se debe detectar el cambio en el incentivo (Torres y Papini, 2017). Cualquier cambio en el mismo provoca una activación emocional en quien lo detecta (Papini y Pellegrini, 2006). Hay casos en los que la diferencia entre los incentivos es muy pequeña y no provoca efecto de contraste aunque, en tales ocasiones, puede que los animales sean capaces de detectar el cambio pero no utilizamos el procedimiento adecuado para medir dicha detección (Papini y Pellegrini, 2006). Es

importante destacar también la importancia de la memoria en el efecto de CSNc (Papini, 2003). Es necesario que, para que aparezca el contraste, se recuerde el incentivo inicial para poderlo comparar con el devaluado (Flaherty, 1996). Multitud de experimentos han estudiado la influencia de la memoria en el efecto de contraste y en su recuperación posterior utilizando diferentes intervalos temporales entre los incentivos (Ciszewski y Flaherty, 2006; Flaherty, 1996) o distintos fármacos como la corticosterona o benzodiazepinas (Papini et al., 2015).

1.3.1. El papel de los factores emocionales en el CSNc

Como vimos al inicio del capítulo, el momento excepcional que estamos viviendo ejemplifica la variedad de emociones que aparece ante cualquier situación en la que, sin remedio, hay que adaptarse a la modificación de planes y expectativas. Al igual que en la vida diaria, en diferentes investigaciones con ratas la omisión o la devaluación inesperada de recompensas provoca cambios que generan emociones negativas como vocalizaciones de angustia parecidas a sollozos, emisión de olores causados por hormonas de estrés o comportamientos agresivos que implican consecuencias comportamentales, afectivas, hormonales, autonómicas e inmunológicas que afectan de forma negativa a la conducta (Papini et al., 2006; Papini y Dudley, 1997). En otros

experimentos se observa que estas situaciones provocan diferentes patrones de conducta como comportamientos de búsqueda de la recompensa ausente (Flaherty, 1996), pero no hay suficiente evidencia como para concluir que estas conductas de búsqueda sean necesarias para provocar un efecto de contraste (Torres y Papini, 2017). Por ejemplo, en un experimento en el que se colocó a ratas en tubos de restricción de movimiento, lo que les genera malestar e impide la búsqueda de la recompensa ausente, las ratas siguieron mostrando un efecto de contraste tras la devaluación del incentivo (Lopez-Seal et al., 2013).

Las consecuencias de la pérdida o devaluación de recompensas pueden ser conceptualizadas como dolor psicológico ya que parece existir una clara conexión bidireccional entre la relatividad de incentivos, que provoca cambios emocionales, y el dolor físico (Papini et al., 2015). La placa caliente es un procedimiento que se utiliza frecuentemente en ratas para inducir dolor en sus extremidades (Tjølsen et al., 1991). En un experimento en el que se combinaba este procedimiento con el CSNc, los animales mostraron una hipoalgesia inmediatamente después de la segunda sesión después de la devaluación del incentivo (32-4%), aunque no después de la primera (Mustaca y Papini, 2005; Papini et al., 2015). Podríamos interpretar que, en las situaciones de devaluación en las que se genera un conflicto, se liberan

Introducción

opioides endógenos, responsables de la reducción de la sensibilidad al dolor por su efecto analgésico (Mustaca y Papini, 2005). Por otro lado, un aumento del efecto de contraste en ratas fue observado en experimentos donde se indujo dolor físico con inyecciones intradérmicas de formalina (Ortega, Daniel, et al., 2011).

Otro aspecto que refleja la importancia de factores emocionales sobre el CSNc queda demostrado por la acción de determinados fármacos como las benzodiazepinas, cuyo efecto ansiolítico provoca una reducción en el efecto de contraste. Específicamente, ansiolíticos como midazolam, por ejemplo, o etanol provocan una atenuación del efecto de contraste en ratas en el segundo día postshift, y no en el primero (Flaherty, 1996). Este “retraso” temporal en la atenuación del efecto de contraste puede ser explicado en base la necesidad de experimentar la devaluación del incentivo antes de que el ansiolítico pueda tener efecto, lo que lleva al autor a proponer el modelo multietapas que describimos en el apartado anterior (Flaherty, 1996; Torres y Papini, 2017). Según esta aproximación teórica, las emociones negativas aumentan cuando los animales experimentan una etapa de conflicto en la que no saben si acercarse o retirarse de la recompensa devaluada. En estos casos, los ansiolíticos provocarían una disminución en la retirada y, por tanto, una reducción del efecto de contraste.

En la literatura existe mucha evidencia del (ab)uso de los opioides para reducir los efectos emocionales negativos de situaciones altamente estresantes como la pérdida de un ser querido o problemas legales (Askari et al., 2011). Las situaciones de pérdida de recompensa pueden inducir una respuesta compensatoria basadas en la liberación de opioides endógenos (Papini et al., 2015). Si, además, este efecto endógeno lo potenciamos con la administración de agonistas opioides como la morfina conseguimos una disminución significativa del efecto de contraste (Rowan y Flaherty, 1987). Podríamos interpretar que la morfina reduce el estado emocional aversivo que genera el CSNc. Sin embargo, si se administra antagonistas opioides como la naloxona se elimina el efecto provocado por la morfina e, incluso, se potencia el efecto de contraste (Daniel et al., 2009).

La administración repetida de un fármaco en presencia del mismo contexto puede dar como resultado una asociación contexto-fármaco que dota al contexto de la capacidad de inducir una respuesta condicionada relacionada con el fármaco capaz de modular la conducta (De la Casa et al., 2018; Mena y De la Casa, 2013). Además, tomando como referencia el efecto ansiolítico de la morfina sobre el contraste, en nuestro laboratorio llevamos a cabo un estudio piloto para evaluar el efecto del condicionamiento contextual de la morfina sobre la conducta consumatoria (Ruiz-Salas, en preparación). En este experimento,

Introducción

tras las sesiones *preshift* donde los animales tuvieron acceso a una disolución al 32% de azúcar en un contexto “A”, a un primer grupo (emparejado) se le inyectó morfina y se introdujo durante 45 minutos en un contexto “B” y al otro grupo, control, se le inyectó salino antes de introducirlos en este contexto nuevo. Las sesiones *postshift*, donde se devaluó la recompensa, tuvieron lugar en el contexto “B” en ausencia del fármaco. Los resultados mostraron una interrupción del efecto de contraste en el grupo emparejado que no se produjo en el grupo control. Aunque tenemos prevista la realización de más experimentos para seguir estudiando el efecto de la morfina sobre el CSNc, podríamos decir que a priori no solo la morfina es capaz de paliar el estado emocional negativo que provoca la devaluación del incentivo, sino que lo es también el contexto que ha sido asociado previamente con este fármaco (Ruiz-Salas, en preparación).

Al igual que el uso de opioides puede reducir el efecto emocional negativo de la pérdida o devaluación de recompensas y, por tanto, se utilizan por la “necesidad” de sentirnos bien (Huffman, 2018), el consumo de etanol después de experimentar este tipo de situaciones es un comportamiento que se lleva a cabo como una automedicación emocional (Khantzian, 1985). En investigaciones con ratas en una fase de preferencia al sabor, los animales mostraron una preferencia por consumir alcohol o ansiolíticos (clordizapóxido) después de la

devaluación del incentivo en comparación con el grupo sin cambios en la recompensa o que solo tenía acceso a agua (Manzo et al., 2015). El estado emocional negativo inducido por la devaluación (efecto de CSNc) causó un incremento en el consumo de la sustancia ansiolítica (etanol o clordiazepóxido) para reducir la emoción negativa (hipótesis de automedicación emocional; Khantzian, 1985; Torres y Papini, 2016).

1.3.2. El papel de los factores motivacionales en el CSNc

El valor absoluto de un reforzador o la diferencia real que existe entre dos reforzadores pueden ser dos factores externos de los que depende el efecto de contraste. Pero, además, el contraste depende también del estado interno del organismo. La motivación interna per se puede provocar cambios conductuales, neurobiológicos y hormonales (Papini et al., 2015). Por ello, la conducta consumatoria puede estar modulada por tres factores involucrados en cambios en el estado interno o motivación del sujeto: el nivel de privación de comida (Cuenya et al., 2015; Flaherty, 1996), la necesidad real de consumo de calorías (Balleine y Dickinson, 1991; 1998) o el momento en el que los animales son privados (Torres y Papini, 2017).

Respecto al nivel de privación, los animales privados son más

Introducción

sensibles al cambio en el valor del incentivo por lo que aumenta el efecto de contraste que se produce tras la devaluación del incentivo en estos animales (hipótesis del aprendizaje de incentivos; Balleine y Dickinson, 1991; 1998). En los primeros trabajos en los que se modificaba el nivel de privación se obtuvieron resultados contradictorios: el contraste se producía solo en animales privados de comida (Ehrenfreund, 1971; Flaherty y Kelly, 1973) o se producía de forma independiente a la privación (Riley y Dunlap, 1979). Estos resultados contradictorios nos llevan a pensar en dos dimensiones diferentes de la disolución usada como incentivo: su valor hedónico (Lenoir et al., 2007) y su valor calórico (Cuenya, Annicchiarico, et al., 2015). El cambio de un incentivo muy dulce a otro poco dulce provoca una modificación de las dos dimensiones por lo que se espera un efecto de contraste independientemente del nivel de privación. En animales privados en los que existe una “necesidad” real de calorías se potenciará el efecto de contraste en comparación con animales no privados donde no existe dicha necesidad (Balleine y Dickinson, 1991; 1998). Tras la devaluación del incentivo el efecto de recuperación puede ser explicado en base a que los animales privados aprenden que la solución devaluada tiene cierto valor calórico (4%) y comienzan a consumirla. En animales no privados prima la disminución en el valor hedónico que explica el mantenimiento del efecto de contraste a lo largo de los ensayos. En algunos experimentos, el efecto de contraste se suprime cuando se inyecta insulina exógena que provoca

la necesidad de consumir azúcar (Flaherty, 1996; Torres y Papini, 2017).

De igual forma, en los experimentos de CSNc donde se utiliza una disolución azucarada como incentivo podemos considerar al menos dos dimensiones de la recompensa (Ruiz-Salas et al., 2020). Una de ellas está relacionada con su valor calórico, el cual provoca que los animales la consuman en base a sus calorías, mientras que la otra dimensión está relacionada con sus propiedades hidratantes. Dependiendo si están privados de agua o de comida, una de las dos (o las dos) dimensiones del incentivo controlará/n el comportamiento consumatorio, provocando o no el efecto de contraste. En animales privados de comida se observó el efecto habitual de contraste tras la devaluación del incentivo, mientras que en los privados de agua y comida tal efecto se redujo y en los privados de agua desapareció (Ruiz-Salas et al., 2020, Experimento 1). En base a estos resultados se puede considerar que la necesidad de hidratarse motivó de una forma más intensa a los animales a consumir de la disolución devaluada en comparación con la necesidad calórica de los privados de comida, que no motivó tanto al animal como para consumir el incentivo devaluado.

Por último, el valor de la recompensa depende también del estado motivacional interno del animal en el momento en el que la consume (Torres y Papini, 2017). Cuenya et al. (2015) dieron

Introducción

comida a ratas antes de la sesión experimental en las que tenían acceso a una disolución altamente azucarada (pre-session feeding) y esto provocó la eliminación del efecto de contraste después de la devaluación del incentivo. Parece que alimentarlas antes de las sesiones experimentales redujo el valor hedónico de la disolución (32%), por lo que la devaluación del incentivo no fue tan significativa para los animales y no se consiguió reducir el consumo. En nuestro laboratorio llevamos a cabo experimentos en los que se permitía el consumo de agua, comida, o agua y comida antes de las sesiones *preshift* o *postshift* (Ruiz-Salas et al., 2020; Experimentos 2 y 3, respectivamente). Los resultados mostraron que el consumo de agua antes de las sesiones durante la fase *preshift* o *postshift* eliminaba la necesidad hidratante que tenían los animales disminuyendo la atención que se le prestó al incentivo (32%) y, por tanto, no aparecía la supresión consumatoria típica del efecto de contraste. Sin embargo, en el caso de los animales que consumieron comida antes de las sesiones experimentales en las fases *preshift* o *postshift* y que, por tanto, seguían necesitando la dimensión hidratante de la disolución, consumieron el incentivo independientemente de su devaluación. Por tanto, parece evidente que el valor reforzante del incentivo depende no solo de sus propiedades absolutas sino también del estado motivacional del animal en el momento del consumo (Torres y Papini, 2017).

1.4. El procesamiento de la información relevante

La evolución tecnológica producida hasta nuestros días provoca una incursión constante de información que ha impulsado una adaptación de las teorías del procesamiento de la información. A pesar de ello, la forma que tenemos de percibir, atender, memorizar y recordar la información continúa siendo similar, aunque los tipos de estímulos y contextos donde se presentan sean diferentes y complejos. En algunas investigaciones se observó un procesamiento más rápido de la información, en usuarios de redes sociales, cuando la publicación procedía de personas con los que tenían un fuerte vínculo afectivo (Koroleva y Kane, 2017). Asimismo, conforme más largas son las publicaciones, la utilidad percibida de la misma se reduce, y no se procesa adecuadamente.

Del mismo modo que sucede con la forma de procesar la información, los mecanismos que subyacen a diferentes reflejos se han mantenido constante a lo largo de la evolución del ser humano debido a su importancia para la supervivencia. El reflejo de succión del pezón materno (Domjan, 2010) o la reacción probable de huida tras ver una serpiente cuando paseamos por el campo (Öhman et al., 2001) son reflejos incondicionados que garantizan la adaptación al

medio y aseguran nuestra supervivencia (Ruiz-Padial y Vila, 2007). Sin duda, la respuesta concreta que damos ante ciertos estímulos está determinada por la magnitud del mismo. Si estamos en una habitación leyendo un libro y, de repente, nuestro móvil suena intensamente porque ha llegado un mensaje, responderemos de una forma concreta conocida como respuesta de sobresalto.

1.4.1. Respuesta de sobresalto

La respuesta de sobresalto es una reacción refleja a un estímulo intenso de cualquier modalidad sensorial que, debido a su magnitud, podría tener consecuencias relevantes para la supervivencia del organismo (Dawson et al., 1999). Esta respuesta refleja provoca una contracción coordinada de músculos esqueléticos y faciales (De la Casa et al., 2014). De igual forma, es el resultado de la combinación de un proceso de integración a nivel central de la información sensorial que provoca respuestas de orientación, que nos prepara para un posible ataque o defensa, y de respuestas autonómicas como la contracción muscular, el aumento del ritmo cardiaco o la presión sanguínea (Blumenthal et al., 2005).

Su rol en la adaptación del organismo al medio está cambiando continuamente debido a su plasticidad (Ruiz-Salas y De la Casa,

2020). Es un fenómeno que puede variar por la acción de determinados factores presentes en el momento que el estímulo provoca el sobresalto: la presentación repetida de un estímulo puede provocar una respuesta de sobresalto reducida debido a procesos de habituación (Davis, 1984; McDiarmid et al., 2017), aumentada por sensibilización (Groves y Thompson, 1970) o ser modulada por cualquier circunstancia propia del individuo o su entorno (Bradley et al., 2018; Feng et al., 2011; Lang et al., 1990; Ruiz-Salas y De la Casa, 2020). Entre estas circunstancias podemos encontrar la postura del sujeto, el grado de contracción muscular, el nivel de conciencia, el estado emocional (De la Casa et al., 2014; 2016), la potencia y naturaleza del estímulo, los cambios ambientales (De la Casa et al., 2012) o la acción de agentes químicos externos (Schwarzkopf et al., 1993).

La respuesta de sobresalto es especialmente importante para el estudio de la evolución ya que es un reflejo presente en invertebrados como la *aplysia* (Bach, 2015) y vertebrados como los peces (Medan y Preuss, 2014) o los mamíferos (Russo y Parsons, 2017). La conexión entre elementos básicos de la respuesta refleja y procesos cognitivos superiores denota la importancia de los sistemas primarios en el procesamiento de la información relevante y nos permite conocer sus limitaciones e implicaciones en el análisis de la información (Larrauri y Schmajuk, 2006).

Bases neurales de la respuesta de sobresalto

Aunque la respuesta de sobresalto se puede obtener a partir de diferentes modalidades sensoriales, investigaciones con roedores utilizando estímulos acústicos (Koch, 1999) son las que han aportado más información sobre su neurobiología (Lee et al., 1996). Inicialmente se pensaba que muchas áreas cerebrales estaban implicadas en el circuito neural de esta respuesta. Sin embargo, al tratarse de un reflejo motor con una corta latencia de respuesta (entre 6 y 8 milisegundos) tenemos que considerar que limitadas sinapsis centrales están involucradas en el circuito neural que media la respuesta de sobresalto (Eaton, 1984; Lee et al., 1996).

Cuando escuchamos la notificación del mensaje que ha llegado a nuestro teléfono, la presión acústica que se produce en el oído es amplificada por el canal auditivo haciendo vibrar el tímpano. Esta vibración, a través del oído medio, es transmitida a la cóclea convirtiéndose en impulso nervioso (Merino y Muñoz-Repiso, 2013) pasando al núcleo coclear que contiene las neuronas de la raíz coclear. Estas neuronas distinguidas por una pronunciada y corta actividad tienen unas características físicas peculiares, somas pequeños y largos axones mielinizados, que son esenciales para la conductancia

rápida de un reflejo de corta latencia como la respuesta de sobresalto (Lee et al., 1996). Después, con una tasa de disparo más baja, las conexiones axonales se dirigen hasta el núcleo reticular caudal del puente (Dawson et al., 1999; Larrauri y Schmajuk, 2006) a través de conexiones colaterales de proyecciones por la estría acústica ventral de áreas mediales y ventrales del lemnisco lateral y capas profundas del colículo superior. Las neuronas del núcleo reticular caudal pontino, a diferencia de las de la raíz coclear, tienen un gran soma que permite una comunicación rápida que modula, por tanto, la respuesta de sobresalto a través de las interneuronas espinales con el núcleo motor facial, implicado en la producción de la respuesta de sobresalto (Lee et al., 1996).

1.5. Procesamiento de la información irrelevante

Continuamente estamos recibiendo estimulación a la que no le prestamos atención. Simplemente procesamos la información relevante en cada situación porque nuestro sistema cognitivo considera irrelevante el resto. Es necesario un proceso complejo y especializado de filtraje de la información para que podamos procesar, memorizar o recordar información sin necesidad de sobrecargar nuestro sistema

cognitivo. Un ejemplo de ello es la denominada inhibición prepulso (en adelante IPP; Filion et al., 1998; Larrauri y Schmajuk, 2006).

1.5.1. Inhibición prepulso

La IPP hace referencia al decremento en la respuesta de sobresalto ante un estímulo intenso, llamado pulso, por la presentación previa de un estímulo de menor intensidad, llamado prepulso (Graham, 1975; Hoffman y Searle, 1968). En sí mismo, el prepulso no genera la respuesta de sobresalto, sino que actúa como una barrera inhibitoria que atenúa la respuesta al estímulo posterior. Se ha propuesto como un fenómeno que representa un proceso preatencional, cuya función principal es filtrar los estímulos sensoriales que percibimos para poder llevar a cabo un procesamiento selectivo y eficiente de la información (Blumenthal et al., 2015; Filion et al., 1998; Larrauri y Schmajuk, 2006; Swerdlow et al., 2001).

La IPP es una interesante medida operacional de los procesos de filtrado sensoriomotor y atencionales involucrados en el procesamiento selectivo de la información (Braff et al., 1992). Es un fenómeno sencillo de reproducir en el laboratorio que está presente en todos los mamíferos (Li et al., 2009; Swerdlow et al., 2001), puede ser inducido por estímulos de diferentes modalidades y no es susceptible

de habituación (Braff et al., 2001). Se mantiene estable en el tiempo, no depende del aprendizaje ni se ve modulado por experiencias previas y, además, se presenta de forma análoga en humanos y roedores (García-Sánchez et al., 2011).

Este proceso preatencional depende de numerosos factores como la modalidad o la intensidad de los estímulos usados, los intervalos entre estos y las características contextuales donde tienen lugar (Mena y De la Casa, 2013; Schmajuk et al., 2009). Otro de los factores moduladores de la IPP es el sexo, siendo la magnitud de la IPP menor en mujeres que en hombres (Swerdlow et al., 1993). Asimismo, se encuentran diferencias dependiendo del momento del ciclo menstrual en el que se registre debido a fluctuaciones hormonales (Braff et al., 2001). Análogamente, aunque parece no haber diferencias significativas en función de la edad (Ludewig y Ludewig, 2003), se observa un efecto de U invertida por lo que las personas adultas presentan IPP de mayor intensidad en comparación con jóvenes o personas de edad avanzada (Ellwanger et al., 2003).

Además, la IPP puede verse modulada por factores psicológicos y, por tanto, ser útil para estudiar el efecto de procesos emocionales o atencionales (De la Casa et al., 2014, 2016; Ruiz-Salas y De la Casa, 2020). Así, por ejemplo, De la Casa et al. (2016, Experimento 1)

Introducción

encontraron que la IPP se reducía al registrarla durante la ejecución de una tarea difícil que inducía estrés en los participantes. La inducción de estados afectivos positivos y negativos también provocan cambios en la magnitud de la IPP (De la Casa et al., 2014; Guerra et al., 2011, 2012; Ruiz-Salas y De la Casa, 2020; Vico et al., 2010).

Bases neurales de la inhibición prepulso

Tres circuitos neuronales, que actúan secuencialmente, parecen están implicados en el funcionamiento de la IPP (Larrauri y Schmajuk, 2006). El primero de ellos, el excitatorio, explicado anteriormente, hace referencia al circuito de la respuesta de sobresalto y la conexión del núcleo coclear con el núcleo reticular caudal pontino (Dawson et al., 1999).

El segundo circuito es un sistema inhibitorio paralelo a la vía de excitación y que también converge en el núcleo reticular caudal pontino. En este caso, la información que llega a la parte dorsal del núcleo coclear se proyecta al colículo inferior (Larrauri y Schmajuk, 2006) antes de ser enviada al núcleo tegmental pedúnculo pontino (Lauer et al., 2017). Desde este núcleo se envían conexiones inhibitorias colinérgicas hasta el núcleo reticular caudal pontino por la liberación de acetilcolina (Koch, 1999; Larrauri y Schmajuk, 2006; Lauer et al.,

2017). Desde ahí la actividad neural se proyecta a las motoneuronas espinales encargadas de la respuesta refleja, en este caso, modificada (Swerdlow et al., 2001).

Además de estos dos circuitos, excitatorio e inhibitorio, existe un tercero más complejo, modulador de la IPP, que involucra áreas corticales y subcorticales. Este circuito cortico-estriado-pálido-pontino es un mecanismo *top-down* que comienza en áreas cortico-límbicas que implica a estructuras como el córtex prefrontal medial, el hipocampo o la amígdala basolateral (Kumari et al., 2007; Swerdlow y Geyer, 1999). Las aferencias glutamatérgicas del córtex prefrontal medial hacia el área tegmental ventral regulan la liberación dopaminérgica en el núcleo accumbens (Koch, 1999). Si la actividad dopaminérgica se ve reducida en el córtex, aumentan las proyecciones glutamatérgicas hacia el área tegmental ventral y el núcleo accumbens lo que provoca un aumento de la actividad dopaminérgica en esta última área (Koch, 1999). Dicho aumento provoca que las proyecciones gabaérgicas directas hasta el núcleo pedúnculo pontino o indirectas a través del pálido ventral inhiban la actividad de esta área y provoque una reducción de la expresión de la IPP por su acción sobre el circuito inhibitorio (Powell et al., 2003). Otras áreas también podrían estar implicadas. El hipocampo, con aferencias colinérgicas desde el septum medial, envía proyecciones excitatorias glutamatérgicas hasta el núcleo

accumbens (Swerdlow y Geyer, 1999). También a este último núcleo llegan proyecciones glutamatérgicas desde la amígdala que juega un papel importante en el condicionamiento del miedo y es responsable de la respuesta refleja ante estímulos acústicos (Larrauri y Schmajuk, 2006) y de atender selectivamente señales relevantes e ignorar otras en situaciones estresantes (Li et al., 2009).

1.6. Procedimiento para medir la respuesta de sobresalto y la IPP

La respuesta de sobresalto, como hemos dicho previamente, es una respuesta automática o reflejo que se produce de forma rápida sin que sea necesario control consciente (Dawson et al., 1999). Aunque podemos medir la respuesta de sobresalto y la IPP de diferentes formas, tomaremos como ejemplo el procedimiento estándar que utilizamos en nuestro laboratorio tanto para el registro en animales (por ej., Mena y De la Casa, 2013) como en humanos (por ej., Ruiz-Salas y De la Casa, 2020).

Los animales se introducen en cámaras experimentales *Panlab* (modelo LE 111), diseñadas específicamente para detectar y registrar la respuesta de sobresalto en ratas. Cada cámara está ubicada en un

módulo insonorizado y dentro de cada una encontramos un tubo de 8 centímetros (cm) de diámetro sobre una plataforma para registrar y grabar cada movimiento del animal. La vibración producida por la respuesta de sobresalto de la rata se registra y se convierte en señales análogas que son digitalizadas y almacenadas. Dicha actividad se mide durante 100 milisegundos (ms) desde el inicio de la presentación del estímulo auditivo de alta intensidad (en adelante, pulso) que provoca la respuesta de alerta. Cuando las ratas se introducen en las cámaras comienza un periodo de aclimatación de 5 minutos (m) con un ruido de fondo que permanece constante durante todo el experimento. Seguidamente, para estabilizar la respuesta de sobresalto, se presentan 5 pulsos con un intervalo entre estímulos (IEE) de 30 (± 5) segundos (s). Después de 30 s adicionales se presentan 15 ensayos en los que aparecen el pulso solo y otros 15 en los que el pulso es precedido por un sonido de menor intensidad (en adelante, prepulso). En todos estos ensayos el IEE fue también de 30 (± 5) s. El efecto del prepulso sobre la respuesta de sobresalto se determina a partir de la diferencia entre la respuesta a los ensayos con pulso solo y los de prepulso-pulso y se expresa como el porcentaje de IPP en base a la siguiente fórmula:

$$\% = \frac{RP - RpP}{RP}$$

donde RP es la respuesta media dada a los ensayos con pulso solo y RpP la respuesta media a los ensayos prepulso-pulso.

Introducción

En humanos, el parpadeo tiene unas características que hacen que sea un buen indicador psicofisiológico para medir la respuesta de sobresalto: es un patrón de respuesta estable y rápido (Davis, 1984) que no requiere un control consciente y se produce de forma refleja 30-50 ms después de la aparición de un pulso. Aunque existen diferentes formas de registrar la respuesta palpebral en humanos, en nuestro laboratorio llevamos a cabo un registro electromiográfico del músculo orbicular derecho (De la Casa et al., 2016; Ruiz-Salas y De la Casa, 2020). El registro se lleva a cabo mediante tres electrodos Ag/AgCl (Blumenthal et al., 2005). Dos de ellos se colocan 1 cm debajo y al lado del ojo derecho, respectivamente, y el otro se coloca entre ambas cejas, en la frente. Este último electrodo nos servirá, además de como medida de protección, para detectar el nivel general de actividad eléctrica. Los participantes permanecen durante todo el experimento en una habitación insonorizada sentados frente a un monitor. Una vez ubicados los electrodos, se les colocan unos auriculares a través de los cuales se presentan los estímulos auditivos. El experimento comienza con un ruido de fondo de 120 s de duración (ver Figura 2). Posteriormente, en la fase pre-experimental, se presentan 4 ensayos con el pulso solo ($IEE = 15 (\pm 2)$ s) y otros 4 de prepulso-pulso para registrar la respuesta de sobresalto basal a los estímulos auditivos. Después de 5 s da comienzo la fase experimental en la que se presentan 12 ensayos con el pulso solo y otros 12 de prepulso-pulso. Para finalizar, en la fase post-experimental, se vuelven a presentar 4 ensayos de pulso



Figura 1.2: Adaptado de Ruiz-Salas y De la Casa (2020). Ejemplo de protocolo para registrar la respuesta de sobresalto y la IPP en humanos.

para evaluar el efecto de habituación.

1.7. El papel de los factores emocionales en el procesamiento de la información

Como señalábamos al inicio de esta tesis, las emociones que hemos ido sintiendo durante el estado de alarma en el que hemos tenido que estar confinados en casa han ido cambiando. Primero sentimos miedo e incertidumbre (Shigemura et al., 2020) que se fue transformando,

Introducción

por ejemplo, en angustia, ira y frustración. Las emociones están cambiando constantemente en función de la situación, del contexto, de elementos sociales, incluso, en ocasiones, no sabemos por qué aparecen. En psicología, las emociones son un objeto importante de investigación por su implicación en la modulación de cualquier proceso cognitivo-conductual (Ness et al., 2017).

Aunque es complicado definir qué es la emoción, algunos autores proponen hacerlo en base a dos dimensiones en las que podemos agrupar a los distintos procesos afectivos: la activación y la valencia (Carretié, 2011). La activación o arousal se define en un continuo que varía desde un estado de relajación a uno de excitación. Hace referencia, por tanto, a la energía que tenemos para poder afrontar una situación. Por otro lado, la valencia se define dentro de un continuo que varía desde un valor hedónico positivo a otro negativo, donde la persona puede elegir un patrón conductual apetitivo o aversivo, respectivamente (Lang et al., 1990). Ambas dimensiones son relevantes si queremos estudiar el papel que juegan las emociones sobre fenómenos como los que estamos describiendo en este capítulo. Específicamente, los resultados obtenidos con respecto a la modulación de la emoción sobre la respuesta de sobresalto son consistentes tanto en animales (Davis et al., 1993; Schmid et al., 1995) como en humanos (Grillon et al., 1991; Lipp et al., 2001), mientras que no son tan claros sobre la IPP.

La respuesta de alerta es un reflejo de vital importancia para la supervivencia del individuo (Dawson et al., 1999), por lo que se activará más rápido ante un estímulo aversivo que ante uno apetitivo, debido al carácter amenazante del primero (Carretié, 2011). De acuerdo a la teoría del priming motivacional (Lang, 1995; Lang et al., 1990), cuando nos encontramos en un estado emocional negativo y aparecen estímulos aversivos se produce un aumento de la respuesta de sobresalto (Lang et al., 1990; Vrana et al., 1988). Desde una perspectiva evolucionista podríamos considerar que este aumento sería útil para afrontar una amenaza próxima (Bradley et al., 1999). En el caso contrario, si la emoción presente es positiva, se reduce la respuesta de sobresalto (Ruiz-Salas y De la Casa, 2020). Por tanto, esta teoría propone que cuando el estado de alerta y la valencia de los estímulos presentados no se corresponden disminuye la respuesta de sobresalto. Por ejemplo, si el estado emocional actual es positivo y aparece un estímulo aversivo, la respuesta de sobresalto disminuye (Lang et al., 1990). Consistentemente, en la literatura encontramos que cuando se presentan específicamente imágenes negativas que inducen un estado emocional negativo aumenta la respuesta de sobresalto, mientras que disminuye cuando se presentan imágenes agradables que inducen un estado emocional positivo (Lang y Bradley, 2010; Löw et al., 2008; Vrana et al., 1988). Se han obtenido resultados similares

Introducción

cuando se presentan estímulos condicionados que previamente han sido asociados a estímulos aversivos (Zhang y Li, 2016). En nuestro laboratorio, realizamos un experimento en el que estudiamos la influencia de estados emocionales sobre la respuesta de sobresalto y la IPP (Ruiz-Salas et al., 2020). Específicamente, se presentaron imágenes de seres queridos o amigos cercanos para generar un estado afectivo positivo en comparación con el grupo control al que se le presentó imágenes de desconocidos, por tanto, afectivamente neutras. Los resultados, acordes con los obtenidos en experimentos previos en los que se indujeron estados afectivos positivos (Bradley et al., 1990, 1996; Buck et al., 2004), mostraron una reducción en la magnitud de la respuesta de sobresalto. Este resultado coincide con las predicciones de la teoría del priming motivacional que hemos descrito previamente.

Como comentamos con anterioridad, los resultados de investigaciones sobre la modulación afectiva de la IPP no son tan numerosos ni consistentes como en el caso de la respuesta de sobresalto. En algunos de ellos, cuando se presentan estímulos agradables se observa un reducción de la IPP (Ashby et al., 1999; Schmajuk et al., 2009), en otros casos permanece intacta (Hawk y Kowmas, 2003), y en otros, incluso, aumenta (De la Casa et al., 2014). Concretamente, en experimentos con humanos, para estudiar el impacto de las emociones sobre la respuesta de sobresalto o la

IPP, se usan estímulos visuales para generar estados emocionales (De la Casa et al., 2014; Lang et al., 1997; Rosselló et al., 2015). Estos estímulos frecuentemente son imágenes positivas, neutras y negativas seleccionadas del Sistema Internacional de Imágenes Afectivas (Lang et al., 1997). Además, en otros estudios usaron videoclips con diferente contenido afectivo (De la Casa et al., 2014; Rosselló et al., 2015), contextos virtuales (Chittaro y Sioni, 2013), estímulos de acústica natural como gritos o risas (Bradley y Lang, 2000; Meyers y Smith, 1987), música (Roy et al., 2009), o incluso, olores agradables y desagradables (Bensafi et al., 2002).

Una de las manipulaciones emocionales más frecuente en este ámbito ha sido la inducción de estrés en los participantes para evaluar su efecto sobre la IPP tanto en roedores (por ej., Sutherland y Conti, 2011), como en humanos (De la Casa et al., 2016). En algunos estudios con animales, el estrés inducido provocaba una disminución de la IPP (Sutherland y Conti, 2011), mientras que en otros se observaba el efecto contrario o ni siquiera cambiaba (Dubovicky et al., 2007). En investigaciones con humanos se observó un aumento de la magnitud de la IPP cuando los participantes anticipaban la llegada de una descarga eléctrica (Grillon y Davis, 1997). Este aumento en la IPP podría explicarse desde una perspectiva psicológica basada en la teoría del priming motivacional (Lang et al., 1990). Según esta teoría, la

Introducción

anticipación de la descarga eléctrica provocó una activación del estado de alerta que facilitaba el procesamiento del prepulso, provocando una inhibición de la respuesta de sobresalto (Grillon y Davis, 1997). Desde una perspectiva psicofisiológica, los cambios producidos sobre la IPP por el estrés podrían estar provocados por la liberación de hormonas, como glucocorticoides (Gururajan et al., 2015) y de neurotransmisores como la dopamina y/o serotonina (Edgar et al., 2015). La liberación dopaminérgica, por ejemplo, suele darse en estructuras implicadas en la regulación de la IPP, como el área tegmental ventral o el núcleo accumbens (Gillies et al., 2014; Schmajuk et al., 2009), provocando un descenso en la magnitud del sobresalto (Conti et al., 2002).

Haciendo referencia a la investigación llevada a cabo con humanos en nuestro laboratorio en la que usamos imágenes de seres queridos o amigos cercanos para generar un estado afectivo positivo, obtuvimos una reducción de la IPP en la condición de afecto positivo con respecto al grupo control (Ruiz-Salas y De la Casa, 2020). Esta disminución en la magnitud de la IPP podríamos explicarla en base a la interpretación psicofisiológica de la IPP propuesta por Schmajuk et al., (2009), que propone que un aumento de la actividad dopaminérgica como consecuencia de la presentación de estímulos positivos produce una reducción de la IPP. Este efecto podría deberse a que los estímulos usados para inducir el afecto positivo (las fotografías de familiares y

amigos) fueron muy efectivos para generar un potente estado afectivo positivo capaz de interrumpir la IPP a través de un aumento de la actividad dopaminérgica (Guerra et al., 2011; Ruiz-Salas y De la Casa, 2020).

Objetivos

El objetivo general de esta tesis doctoral es analizar la modulación de determinadas respuestas causada por factores motivacionales y emocionales. En nuestro laboratorio hemos empleado dos métodos experimentales para inducir respuestas que aparecen de forma estable, fiable y persistente tanto en animales como en humanos. En animales analizaremos el efecto de factores motivacionales y emocionales sobre la conducta consumatoria utilizando procedimientos de Contraste Sucesivo Negativo consumatorio (CSNc). En humanos estudiaremos el efecto de factores emocionales sobre la respuesta de alerta y la inhibición prepulso a través de registros electromiográficos. Este objetivo global podemos dividirlo en los siguientes objetivos específicos:

1. Evaluar los efectos de manipulaciones motivacionales como

Objetivos

el estado de privación sobre la conducta consumatoria en ratas, y por ende, sobre el efecto de contraste (Cuenya, Annicchiarico, et al., 2015). Para ello, es necesario considerar dos dimensiones del incentivo: su valor calórico, que está conectado con el sistema conductual que permite alimentarse, y su valor hidratante, conectado con el sistema conductual que permite beber. Específicamente, en un primer estudio, queremos conocer el efecto de la privación de agua, comida o ambas sobre el CSNc. Posteriormente queremos analizar los efectos del acceso a comida, agua o ambas en animales privados antes de las sesiones experimentales. Este acceso previo a las sesiones modifica el efecto de la devaluación del incentivo sobre la conducta consumatoria que analizaremos a través de dos estudios más: en el primero, el acceso previo a las sesiones se llevará a cabo durante la fase *preshift* mientras que en el segundo estudio será durante la fase *postshift*.

2. Analizar el efecto de la asociación repetida de un contexto con la administración de opioides agonistas, como la morfina, sobre el efecto de contraste en ratas. Considerando que la devaluación del incentivo provoca un estado emocional negativo en los animales, nuestro objetivo es estudiar el efecto de la morfina, como ansiolítico, sobre el contraste y, además, el rol del contexto asociado a los efectos del fármaco sobre el CSNc. Para evitar un posible efecto acumulativo del fármaco sobre el contraste, durante las fases *postshift* no se

administrará el fármaco.

3. Evaluar la modulación de la respuesta de sobresalto y de la IPP en humanos sin patologías tras una manipulación afectiva mediante la presentación de imágenes positivas y neutras (Guerra, Vico, et al., 2012; Vico et al., 2010). Este objetivo se llevará a cabo mediante la realización de un estudio en el que se presentarán imágenes de seres queridos para provocar un estado afectivo positivo e imágenes de desconocidos para generar un estado neutro.

Con respecto los objetivos uno y dos, relacionados con la modulación del contraste por factores motivacionales y emocionales, presentamos un artículo (*Dimensions of sucrose solutions in the successive negative contrast effect*) publicado en la revista *Learning and Motivation* y otro artículo (*Reward downshift is disrupted in presence of a context previously paired with morphine*) actualmente en proceso de elaboración, respectivamente. De acuerdo al tercer objetivo, relacionado con la modulación de la respuesta de sobresalto y la IPP por aspectos emocionales, publicamos un artículo (*Induced Positive Affect reduces the magnitude of the Startle Response and Prepulse Inhibition*) en la revista *Journal of Psychophysiology*. Estas publicaciones se complementan con un capítulo de libro (*Frustración y Expectativas no cumplidas. Estudios sobre contraste consumatorio*)

Objetivos

publicado por la Editorial de la Universidad de Sevilla.

Para más información pueden consultar el texto original de cada trabajo anteriormente mencionado en el *Anexo A* de esta tesis.

Resumen global de los resultados

En el ámbito de la neurociencia se le concede mucha importancia a los mecanismos psicológicos que modulan nuestra conducta, especialmente a los factores emocionales y motivacionales. De igual forma, es fundamental saber cómo el contexto y los estímulos que nos rodean son capaces de influir en el funcionamiento de los procesos fisiológicos. En el laboratorio podemos generar estados emocionales aversivos o apetitivos de forma controlada y analizar qué cambios provocan en determinadas respuestas. El eje vertebral de esta tesis se centra en el análisis de cómo algunos procesos motivacionales (Ruiz-Salas et al., 2020) y emocionales (Ruiz-Salas, *en preparación*; Ruiz-Salas y De la Casa, 2020) pueden llegar a modificar respuestas que se presentan de forma estable, fiable y persistente como la conducta consumatoria y la respuesta de sobresalto o la IPP en animales y en

Resumen global de los resultados

humanos, respectivamente.

Más concretamente, cuando se expone a los sujetos a situaciones de pérdida o de disminución de recompensas en comparación con las que esperaban se generan unas consecuencias emocionales aversivas que podemos definir como dolor psicológico o frustración (Papini et al., 2006). Como hemos descrito previamente de forma detallada, la frustración que se produce cuando se reduce la concentración de azúcar (de 32 a 4%) provoca una supresión de la conducta consumatoria comparándola con la del grupo en la que no cambia el valor de la disolución (Flaherty, 1996). Este efecto de CSNc depende de factores externos, como la diferencia en la calidad del incentivo (Papini y Pellegrini, 2006), pero también de factores internos, como el estado de privación de los animales (Cuenya, Annicchiarico, et al., 2015; Flaherty, 1996).

En uno de nuestros estudios (Ruiz-Salas et al., 2020), que fue realizado con una muestra de ratas machos adultas Wistar, comprobamos que determinadas manipulaciones motivacionales como, por ejemplo, el tipo de privación de los animales, podría modificar el nivel de supresión del consumo (Cuenya, Annicchiarico, et al., 2015). En un primer experimento se tuvieron en cuenta tres condiciones de privación: de agua, comida o agua y comida. Uno de los aspectos

relevantes de este trabajo radica en la privación de agua en algunos animales que, hasta donde conocemos, nunca había sido manipulada en experimentos de CSNc (ver Flaherty, 1996). De hecho, el objetivo de este estudio fue analizar el rol de la privación de comida, agua o ambas sobre el consumo del incentivo devaluado. Los resultados replicaron la ausencia de efecto de contraste en los grupos en los que el incentivo no cambió manteniéndose la concentración de sacarosa en un 4% tanto durante el *preshift* como en el *postshift*. Por otra parte, tal y como esperábamos, se observó el tradicional efecto de CSNc cuando se redujo del 32% al 4% la disolución de sacarosa en los animales privados de comida, un valor intermedio en los grupos privados de agua y comida y la ausencia de dicho efecto en los privados de agua.

Posteriormente, en otros dos experimentos, pretendíamos evaluar el efecto del acceso a comida, agua, o ambas antes de las sesiones experimentales sobre una tarea similar de CSNc, pero en ratas privadas de agua y comida durante todo el experimento. En ambos estudios, se incluyó un grupo de ratas en privación que no tuvieron acceso ni a agua ni a comida. La diferencia entre estos dos experimentos fue que en uno de ellos el acceso se permitió durante las sesiones de la fase *preshift* y en el otro, durante la fase *postshift*. En los dos experimentos, independientemente del momento del acceso, se observó un efecto de contraste mayor en las ratas que tuvieron acceso solo a agua y a agua y

Resumen global de los resultados

comida, un efecto intermedio en las ratas que no accedieron ni a agua ni comida y la ausencia de efecto en las ratas que accedieron a comida.

Estos resultados muestran la existencia de dos dimensiones del incentivo: el valor calórico e hidratante. Según revelan nuestros resultados, siempre que las ratas fueron privadas de agua o se les permitió el acceso solo a comida o a comida y agua, la dimensión hidratante se hizo más saliente que la calórica induciendo que el animal bebiera de la disolución devaluada y, por tanto, se produjo la ausencia del efecto de contraste.

Otros de los factores internos de los que depende el efecto de CSNc son de carácter emocional. Como mencionamos anteriormente, en experimentos con ratas, la omisión o devaluación inesperada de un incentivo provocan consecuencias afectivas, hormonales, autonómicas e inmunológicas que afectan a la conducta (Papini et al., 2006; Papini y Dudley, 1997). Este estado emocional desagradable generado por este tipo de situación experimental se reduce con la administración de benzodiazepinas como el midazolam o de agonistas opioides como la morfina (Flaherty, 1996; Rowan y Flaherty, 1987; respectivamente), provocando una reducción del efecto de contraste.

Considerando, pues, que el efecto ansiolítico de determinados

fármacos reduce el efecto de CSNc, nos planteamos llevar a cabo un experimento para comprobar si la presencia de un contexto asociado a la administración de morfina podría afectar al cSNC en el mismo sentido en el que lo hace la droga (Ruiz-Salas, en preparación). Para ello, basándonos en principios del condicionamiento clásico (Pavlov, 1927), tuvimos en cuenta que la administración repetida de un fármaco en el mismo contexto puede provocar que éste se convierta en un Estímulo Condicionado (EC) que podría inducir una respuesta condicionada similar a la del fármaco y, por tanto, capaz de modular la conducta (por ej., De la Casa et al., 2018; Mena y De la Casa, 2013). Para ello, utilizamos un procedimiento típico de CSNc, en el que tras las sesiones de consumo *preshift* de una disolución al 32 % de azúcar en un contexto determinado, se procedió a inyectar morfina a un primer grupo de ratas (grupo emparejado) y a introducir las en un segundo contexto (EC). A otro grupo (control) se les administró salino junto antes de la exposición al contexto nuevo. En las sesiones *postshift*, los grupos emparejado y control fueron expuestos al incentivo devaluado (al 4 %) en los contextos emparejados con el fármaco o el salino, respectivamente. Tal y como esperábamos, el efecto de contraste se observó en el grupo control y se eliminó en el grupo emparejado, donde el contexto fue asociado a la morfina. En base a estos resultados, podríamos decir que el contexto fue capaz de originar una respuesta condicionada similar (Crombag et al., 2000) a la producida por la morfina, y por tanto, la mera exposición al mismo dio lugar a la

Resumen global de los resultados

modulación del efecto de CSNc en la misma dirección que lo hace el fármaco.

Como hemos descrito, los factores emocionales pueden modular determinadas respuestas en animales, pero también en humanos, como es el caso de la respuesta de sobresalto y la IPP.

En esta tesis incluimos un artículo en el que analizamos el efecto de factores emocionales sobre la respuesta de alerta o la IPP y su modulación. Específicamente, la inducción de emociones positivas se llevó a cabo por la presentación de fotografías de familiares y amigos cercanos de cada participante mientras que se registraba simultáneamente la respuesta de sobresalto y la IPP. A un grupo control se le presentaron imágenes de desconocidos, con un carácter afectivo neutro (Ruiz-Salas y De la Casa, 2020). Respecto a la respuesta de sobresalto, esperábamos una reducción de la misma ante la imagen de un ser querido que estaría mediada por la inducción de un afecto positivo (Bradley et al., 1996; Vrana et al., 1988a). En relación a la IPP, nuestra hipótesis era menos clara, ya que existen resultados contradictorios con respecto a la modulación de la IPP por la inducción de estados afectivos positivos habiéndose obtenido un incremento en algunos casos (De la Casa et al., 2014) o la ausencia de efecto en otros (Hawk y Kowmas, 2003).

Nuestros resultados mostraron una reducción tanto de la respuesta de sobresalto como de la IPP en los participantes a los que se les indujo el estado afectivo positivo. Como esperábamos, de acuerdo a los resultados obtenidos en estudios previos (Buck et al., 2004; Lang et al., 1990), la respuesta de alerta se vio reducida. Con respecto a la IPP, hubo una disminución en la magnitud de la misma, resultado novedoso en la literatura. Interpretamos estos resultados a partir de la propuesta de Schmajuk et al. (2009), que plantea que la inducción de un estado afectivo positivo daría lugar a un incremento de la actividad dopaminérgica en el área tegmental ventral (Ashby et al., 1999) y, por tanto, provocaría la inhibición de los procesos responsables de la IPP.

Después de la presentación de la tarea, se evaluó la reacción afectiva de cada participante mediante el cuestionario Manikin (Bradley y Lang, 1994). Esta prueba se divide en tres dimensiones asociadas a la reacción emocional que provoca un estímulo: arousal, placer y dominancia. La comparación de las puntuaciones obtenidas en la prueba muestra una puntuación mayor para la imagen afectivamente positiva en las dimensiones placer y dominancia en comparación con la imagen neutra. No se encontraron diferencias significativas con respecto a la dimensión arousal, lo que parece sugerir que los cambios en la magnitud de la respuesta de alerta y la IPP no dependen de esta

Resumen global de los resultados

dimensión. Aun así, los datos obtenidos corroboran la efectividad de la tarea para inducir afecto positivo en los participantes.

En la Tabla 1 se detallan, de forma resumida, los resultados más relevantes obtenidos en cada uno de los estudios.

Estudio	Procedimiento	Modulación Emocional / Motivacional	Resultados conductuales
		Privación comida	Consumo <i>preshift</i> >> Consumo <i>postshift</i> (efecto contraste)
	CSNc (Experimento 1)	Privación agua	Consumo <i>preshift</i> = Consumo <i>postshift</i> (ausencia efecto contraste)
		Privación agua y comida	Consumo <i>preshift</i> > Consumo <i>postshift</i> (efecto intermedio de contraste)
Ruiz-Salas, Papini y De la Casa, 2020	Acceso previo a las sesiones en animales privados (Experimentos 2 y 3)	Acceso a agua	Consumo <i>preshift</i> >> Consumo <i>postshift</i> (efecto contraste)
		Acceso a agua y comida	Consumo <i>preshift</i> >> Consumo <i>postshift</i> (efecto contraste)
		Acceso a comida	Consumo <i>preshift</i> = Consumo <i>postshift</i> (ausencia efecto contraste)
		No acceso ni agua ni comida	Consumo <i>preshift</i> > Consumo <i>postshift</i> (efecto intermedio de contraste)
Ruiz-Salas, en preparación	CSNc + condicionamiento contextual morfina	CSNc + contexto morfina (<i>emparejado</i>)	Consumo <i>preshift</i> = Consumo <i>postshift</i> (ausencia efecto contraste)
		CSNc + contexto salino (<i>control</i>)	Consumo <i>preshift</i> >> Consumo <i>postshift</i> (efecto contraste)
Ruiz-Salas y De la Casa, 2020	Visualización imágenes + registro electromiográfico	Inducción estado afectivo positivo (por exposición a imágenes de seres queridos) vs. neutro	Respuesta de sobresalto grupo afecto positivo < grupo neutro IPP grupo afecto positivo < grupo neutro

Tabla 1. Resumen de los resultados más relevantes de los estudios que conforman esta tesis.

Discusión

El presente trabajo analiza el efecto de ciertos factores motivacionales y emocionales sobre determinadas respuestas reflejas y conductuales. Nuestros resultados confirman la influencia de tales factores sobre la respuesta de sobresalto y la inhibición prepulso en humanos y en la expresión del dolor psicológico o frustración sobre la conducta consumatoria en ratas. De esta forma, estos resultados demuestran la importancia de los procesos emocionales y motivacionales en el ámbito de la investigación en psicología experimental.

El estudio que hemos realizado, titulado “*Dimensions of sucrose solutions in the successive negative contrast effect*” (Ruiz-Salas et al., 2020), con una muestra de ratas machos adultos Wistar,

Discusión

confirma el efecto de manipulaciones motivacionales sobre la conducta consumatoria y, por tanto, sobre el efecto de contraste. Como sabemos, el estado de privación, ya sea por la restricción de comida o por permitir el acceso a comida antes de las sesiones experimentales en animales privados, es un factor motivacional interno relevante que provoca cambios en el efecto de CSNc (Cuenya, Annicchiarico, et al., 2015). La mayoría de estudios de este tipo manipulan el nivel de privación de comida únicamente (Brazier y Dachowski, 1991; Cuenya, Annicchiarico, et al., 2015; Flaherty y Largen, 1975). Uno de los aspectos relevantes de nuestro estudio fue incluir un grupo de animales privados de agua, condición experimental que nunca se había llevado a cabo en estudios previos. Para esta condición no se observó reducción en la conducta consumatoria ya que continuaron bebiendo como si el incentivo no hubiese cambiado, eliminando por completo el efecto de contraste. Por el contrario, los animales privados de comida o los que tuvieron acceso a agua antes de las sesiones mostraron un efecto significativo. Por último, se observó un efecto intermedio de contraste en los animales privados de agua y comida o los que tuvieron acceso a agua y comida antes de las sesiones experimentales.

Estos resultados obtenidos nos permiten reafirmar la utilidad de usar el procedimiento clásico de CSNc como método eficaz para inducir un efecto de dolor psicológico o frustración en los sujetos

(Cuenya et al., 2018; De la Casa et al., 2018; Pellegrini et al., 2005; Pellegrini y Mustaca, 2000). La frustración, como podemos observar, puede ser modulada por factores motivacionales. En primer lugar, la privación selectiva diferencial de los animales provoca cambios en distintas direcciones en la respuesta consumatoria tras la devaluación del incentivo. En segundo lugar, el procedimiento en el que se permite el acceso a comida, agua o ambas antes de las sesiones experimentales, usado tradicionalmente como técnica de devaluación de recompensa en experimentos de aprendizaje instrumental (Corbit et al., 2007), también es un tratamiento efectivo para generar manipulaciones motivacionales que induzcan cambios en la respuesta consumatoria y, por ende, en el efecto de CSNc (Cuenya, Annicchiarico, et al., 2015).

En cualquier caso, debemos considerar las dos dimensiones en la composición del incentivo: la dimensión calórica y la hidratante. En el primer experimento, los resultados obtenidos podrían ser explicados por la acción de un mecanismo atencional que provoca, en los animales privados de comida, que la dimensión calórica del incentivo sea más saliente que la hidratante, induciendo una supresión del consumo de la disolución tras su devaluación. La expectativa de los animales sobre el valor calórico del incentivo se vulnera tras la reducción de la concentración de azúcar, por lo que se suprime su consumo. Sin embargo, la disolución líquida estuvo disponible tanto en las sesiones

Discusión

preshift como en las *postshift*, independientemente de la reducción en la concentración dulce de la misma. La privación de agua da como resultado una disminución del efecto de contraste en el grupo privado de agua y comida o, incluso, una supresión completa del efecto en el grupo únicamente privado de agua. Este resultado podría deberse a un cambio en el foco atencional hacia la dimensión hidratante de la disolución que ensombrece la dimensión calórica (Sutherland y Mackintosh, 1971), provocando que los animales sigan bebiendo tras la devaluación del incentivo y, por tanto, suprimiendo el efecto de contraste. En los dos siguientes experimentos de este primer estudio, a todos los animales privados de agua y comida se les permitió acceder a comida, agua o agua y comida antes de las sesiones experimentales de la fase *preshift* (experimento 2) o *postshift* (experimento 3). Los resultados fueron consistentes con los obtenidos en el experimento 1. Independientemente de la fase en la que tuviera lugar la manipulación motivacional, los que tuvieron acceso a comida, y a agua y comida, no tenían la necesidad calórica del incentivo, por lo que la dimensión hidratante del mismo fue más saliente, y por tanto eliminó o redujo el efecto de CSNc, respectivamente. Estos resultados también son acordes con la hipótesis atencional, descrita previamente, que defiende que la privación de agua o el acceso a comida previo a las sesiones ensombrece las propiedades calóricas del incentivo a favor de la dimensión hidratante (Sutherland y Mackintosh, 1971).

Otra de las hipótesis que podría explicar tales resultados se basa en las teorías clásicas del aprendizaje y la motivación que sugieren que una desviación homeostática en cualquier organismo es aversiva y, por esta razón, los animales suelen desarrollar comportamientos motivados para reducir tal desajuste (Berridge, 2004; Miller, 1957). Mantener la homeostasis del organismo a través de la regulación de parámetros fisiológicos esenciales es un proceso crítico para la supervivencia (Betley et al., 2015). Esta hipótesis, conocida como hipótesis de la reducción de los impulsos, plantea que los animales aprenden comportamientos dirigidos a objetivos para reducir el nivel de un estado impulsivo aversivo (Bolles, 1975; Miller, 1957). Una posible explicación de nuestros resultados se basaría en que la privación de agua podría provocar algunos desajustes fisiológicos que estimularían la activación significativa de impulsos motivacionales para reducir este estado motivacional aversivo. Las ratas privadas de agua (experimento 1) o que tuvieron acceso a comida (experimentos 2 y 3), independientemente de la reducción del incentivo, continúan bebiendo como comportamiento motivado para reducir dicho estado aversivo, mantener la homeostasis en el organismo y asegurar la supervivencia (Allen et al., 2017). Popularmente se conoce bien el planteamiento *sine qua non* en el que se defiende que podemos vivir mucho más tiempo sin comer que sin beber. Experimentalmente, y por razones éticas obvias, no hay demasiada investigación sobre este tema, especialmente con humanos. Aunque muchos factores podrían estar

Discusión

involucrados en el proceso, existe algún estudio de caso sobre personas que quedaron atrapadas o enterradas vivas tras un accidente, donde se demuestra que la esperanza vital se reduce de dos meses a un intervalo de entre 8 y 21 días, si, además de comida, hay privación de líquido (Kottusch et al., 2009). Estos datos podrían estar relacionados con el hecho de que el organismo no almacena agua y, por tanto, la cantidad de líquidos que perdemos debe sustituirse para garantizar el buen funcionamiento del mismo (Iglesias Rosado et al., 2011). En el caso de los animales privados de agua en nuestro estudio, podríamos considerar que tienen la necesidad de reajustar su balance hídrico y por esta razón continúan consumiendo aún tras la devaluación del incentivo. En contraposición, a través de la comida metabolizamos glucógeno, una forma de almacenamiento de glucosa necesaria en el caso de falta de ingesta de nutrientes (Krebs et al., 1964). En base a ello, podríamos considerar que los animales privados de comida no tienen tanta necesidad de consumir la disolución devaluada y, por tanto, se produce el efecto de CSNc. En nuestro estudio, no aceptamos este argumento como explicación posible de los resultados ya que, aunque los animales estuvieron privados de agua durante el transcurso del experimento, pudieron beber ad libitum durante 30 minutos diarios. Por esta razón, no consideramos que con nuestro procedimiento hayamos inducido un estado de deshidratación significativo que explique la ausencia de efecto de contraste considerando que son los efectos de los factores motivacionales generados por la privación de agua los que provocan la

reducción drástica del consumo.

En general, tenemos que tener en cuenta dos aspectos importantes con respecto a las consecuencias de la devaluación de la recompensa. Por un lado, podríamos considerar que el valor hedónico del incentivo devaluado en nuestro estudio (4% de azúcar) no parece ser tan reforzante por lo que, su valor hedónico no es lo suficientemente significativo como para provocar, en sí mismo, un comportamiento de búsqueda perseverante en los animales a diferencia de lo que sucede ante otros reforzadores como la heroína (Spyraki et al., 1983) o la cocaína (Pitchers et al., 2017). Esta retirada podría ser explicada como una conducta de escape tras la detección de la disminución del valor del incentivo y de búsqueda del refuerzo perdido (Elliott, 1928; Pecoraro et al., 1999). En humanos específicamente, esta conducta de escape en las situaciones de pérdidas de recompensas representa uno de los síntomas nucleares de la depresión (Huston et al., 2013), lo que podría mostrar la importancia de los factores motivacionales sobre el dolor psicológico inducido por este tipo de situaciones. En cualquier caso, sería interesante en investigaciones futuras registrar la actividad de los animales cuando se presenta el incentivo devaluado. Como hemos explicado previamente, tras la disminución en la concentración de la disolución, los animales podrían enfrentarse a un conflicto de aproximación-evitación en el que, inicialmente, se acercan a la

Discusión

disolución devaluada y, después, se retiran como consecuencia del rechazo producido por el estado emocional generado al comparar el valor hedónico del incentivo devaluado y el inicial (Ruetti et al., 2009). El segundo aspecto está basado en el conflicto provocado entre los comportamientos de búsqueda del incentivo devaluado y los mecanismos innatos de supervivencia generados por la condición de privación (Martin-Fardon y Weiss, 2017), causando que el animal beba independientemente de la reducción de la concentración de azúcar. Por ejemplo, Berridge et al. (1984) llevaron a cabo un experimento con ratas privadas de sal. El consumo de sales es crucial para la supervivencia, la falta de sodio en el organismo es una necesidad fisiológica a cubrir que provoca un desequilibrio electrolítico que podría causar alteraciones importantes en el organismo e incluso la muerte (Sahay y Sahay, 2014). Los resultados obtenidos mostraron que una disolución con una elevada concentración sódica, que normalmente era rechazada por su sabor altamente aversivo, se convirtiera incluso en apetecible y la consumieran. Nuestros resultados no podrían ser explicados por la influencia de este segundo aspecto ya que, como hemos dicho previamente, los animales tuvieron acceso a agua ad libitum durante 30 minutos diariamente lo que podríamos considerar suficiente para evitar la influencia de dichos mecanismos innatos de supervivencia.

El segundo estudio realizado con animales en esta tesis, titulado

“*Reward downshift is disrupted in presence of a context previously paired with morphine*” (Ruiz-Salas, en preparación), se realizó para analizar la implicación sobre el CSNc de la asociación entre los efectos provocados por un fármaco, como la morfina, y las claves contextuales. Primeramente, si consideramos que el procedimiento de contraste induce estados emocionales aversivos que provoca consecuencias conductuales como la supresión consumatoria, esperamos que la morfina, que posee efectos ansiolíticos, sea capaz de reducir el estado emocional aversivo y, por tanto, disminuir el efecto de CSNc. En segundo lugar, basándonos en los principios del condicionamiento clásico (Pavlov, 1927), esperamos que el contexto donde se introdujeron las ratas tras la administración de la droga se convierta en un EC asociado al efecto de la misma. Los resultados obtenidos en este experimento piloto muestran que el efecto de la morfina quedó asociado con el contexto donde fue administrada. De esta forma, las claves contextuales presentes asociadas al efecto del fármaco fueron capaces de contrarrestar los efectos de la devaluación del incentivo en la fase *postshift* y, así, los animales continuaron consumiendo la disolución devaluada.

Existen investigaciones que demuestran relaciones entre los receptores opioides y la pérdida de incentivos (Papini, 2009; Papini y Ortega, 2011). Este tipo de situaciones pueden inducir una respuesta

Discusión

compensatoria del organismo, basada en la liberación de opioides endógenos, que atenúa levemente el impacto conductual del dolor psicológico (Papini et al., 2015). Tal proceso compensatorio del organismo suele ser insuficiente para reducir o eliminar el efecto de la supresión consumatoria tras la devaluación del incentivo. Esta liberación endógena es similar a la obtenida cuando las ratas son expuestas a situaciones dolorosas como las generadas por el test del plato caliente (Mustaca y Papini, 2005) y pone de manifiesto, una vez más, la conexión existente entre el dolor físico y el psicológico. Teniendo en cuenta la relación entre estas dos dimensiones de dolor, fármacos opiáceos potencian el efecto de opioides endógenos y, consecuentemente, reducen el efecto de CSNc (Rowan y Flaherty, 1987). En nuestro experimento, en el grupo emparejado al que se le administró morfina, se potenció la liberación de opioides endógenos como respuesta compensatoria a la devaluación del incentivo, provocando la supresión del efecto de contraste. En base a los resultados obtenidos podríamos considerar que la morfina tiene un efecto ansiolítico que consigue eliminar las consecuencias emocionales aversivas que induce la devaluación del incentivo, provocando así la ausencia de CSNc. Este estado afectivo puede ser paliado por la acción de determinadas sustancias (Rowan y Flaherty, 1987). De hecho, considerando la importancia de las emociones sobre la conducta, investigaciones relativamente recientes abordan el tema de la automedicación emocional (Khantzian, 1985; Torres y Papini, 2016)

como un comportamiento motivado para sentirnos bien (Huffman, 2018) y que podría explicar la reducción del efecto de CSNc como una forma de reducir los efectos desagradables que produce. En algunas investigaciones se demuestra la preferencia de algunos animales por consumir alcohol o ansiolíticos tras experimentar la devaluación del incentivo (Manzo et al., 2015). Por ello, consideramos efectivo el uso de la morfina en nuestro procedimiento para reducir el componente afectivo aversivo inducido por la devaluación.

No obstante, no podemos considerar que nuestros resultados se deban al efecto directo del fármaco, ya que, durante la fase *postshift* a ningún grupo se le inyectó la droga. Basándonos en teorías asociativas, el efecto de un fármaco se asocia a las claves contextuales presentes, lo que hace que el contexto se convierta en un EC capaz de generar una respuesta condicionada contraria (Solomon y Corbit, 1974) o similar (Crombag et al., 2000) al efecto del fármaco. En el primer caso, la respuesta contraria está basada en el principio de homeostasis y en la teoría de procesos oponentes (Solomon y Corbit, 1974) que defienden que el contexto, neutro inicialmente, tras varias asociaciones con la administración de una sustancia concreta, provocará una respuesta condicionada contraria a la que produce el fármaco (Poulos y Cappell, 1991). La segunda, basada en la teoría de condicionamiento del proceso primario (Down y Eddy, 1932; Pavlov, 1927; Ross y Schnitzer, 1963),

Discusión

defiende que la respuesta condicionada produciría efectos similares a los de la droga (Crombag et al., 2000; Herz y Beninger, 1987; Hinson y Poulos, 1981). Este último tipo de respuesta condicionada podría explicar los resultados obtenidos en nuestro estudio. En base a esto, las claves contextuales expuestas en la fase *postshift* fueron capaces de generar una respuesta similar a la que produciría la administración de morfina provocando así que las ratas siguieran consumiendo a pesar de la devaluación del incentivo.

El tercer artículo que conforma esta tesis “*Induced Positive Affect Reduces the Magnitude of the Startle Response and Prepulse Inhibition*” (Ruiz-Salas y De la Casa, 2020) también trata sobre la implicación de factores emocionales sobre la modulación de la conducta. En este estudio analizamos el impacto que provoca inducir afecto positivo sobre la magnitud de la respuesta de alerta y la IPP en participantes humanos. De esta forma, no solo estudiamos el efecto de emociones desagradables sobre la conducta, sino también el efecto de emociones agradables. Los resultados mostraron que la inducción de un estado emocional positivo provoca una reducción de la magnitud tanto de la respuesta de sobresalto como de la IPP. En primer lugar, la reducción de la respuesta de alerta confirma los resultados encontrados en previas investigaciones en la que se usan diferentes procedimientos para inducir un afecto positivo (Bradley et al., 1990, 1996; Buck et al.,

2004). Un resultado novedoso de nuestro estudio es la reducción de la magnitud de la IPP no observada en la literatura previamente, al menos, en participantes humanos. En algunas de estas investigaciones con humanos la IPP se mantiene intacta (Hawk y Cook, 2000) y en otras, incluso, aumenta (De la Casa et al., 2014). Sin embargo, investigaciones con animales sí muestran un descenso de la magnitud de la IPP cuando se exponen a estímulos agradables (Ashby et al., 1999; Schmajuk et al., 2009). La reducción en la respuesta de alerta observada en nuestro estudio es consistente con la teoría de priming motivacional (Lang, 1995; Lang et al., 1990) ampliamente analizada experimentalmente (Bradley et al., 2001; Bradley y Lang, 2000; Cobos et al., 2002; Guerra, Sánchez-Adam, et al., 2012). Según esta teoría, por un lado, en presencia de un estado afectivo positivo se activa un sistema motivacional apetitivo y, por otro, la respuesta de alerta activa un sistema motivacional aversivo. Ambos sistemas, apetitivo y aversivo, se inhibirán mutuamente lo que inducirá una reducción de la respuesta (Filion et al., 1998). Podríamos considerar que esta disminución es importante porque promueve la inhibición de reacciones defensivas ante estímulos potencialmente amenazantes que pudieran aparecer en un contexto afectivamente seguro (Gantiva et al., 2014). Otra explicación plausible para este resultado está relacionada con la propuesta psicofisiológica de Schmajuk et al. (2009) que defiende que tanto la respuesta de sobresalto como la IPP se reducen cuando se produce un incremento en la transmisión dopaminérgica. Está

Discusión

ampliamente documentado el incremento de dopamina en la vía mesolímbica tras la inducción de un estado afectivo (Ashby et al., 1999, 2002) o en presencia de un EC asociado a una disolución dulce o comida sabrosa (Koch et al., 1996). En nuestro estudio el incremento dopaminérgico podría haberse dado por la inducción del estado afectivo positivo por la exposición a fotografías de seres queridos. De hecho, investigaciones con animales corroboran la idea del incremento dopaminérgico tras la presentación de una recompensa inesperada, que podríamos comparar con la inducción de un estado afectivo positivo en humanos (Mirenowicz y Schultz, 1994).

Con el fin de inducir estados afectivos, la mayoría de estudios usan estímulos visuales estandarizados del Sistema Internacional de Imágenes Afectivas (De la Casa et al., 2016; Hawk y Kowmas, 2003; Lang et al., 1997) y sus resultados no muestran una reducción de la magnitud de la IPP. El uso de fotografías de seres queridos en la literatura ha sido ocasionalmente utilizado en el estudio de las emociones (Ekman, 1992; Guerra, Vico, et al., 2012). Investigaciones demuestran que visualizar imágenes de personas queridas elicitán respuestas emocionales positivas capaces de inhibir ciertas reacciones defensivas del organismo (Guerra, Sánchez-Adam, et al., 2012). Por esta razón, las fotografías de seres queridos usadas en nuestra investigación podrían haber generado un estado emocional positivo tan

intenso capaz de interrumpir el proceso de inhibición de la respuesta de sobresalto. A pesar de lo aparentemente lógico de esta afirmación, los resultados sobre el efecto de diferentes estados afectivos sobre la IPP son contradictorios. En el estudio realizado por Le Duc et al. (2016) se observó una reducción de la IPP en adultos jóvenes en los que se indujo un estado afectivo negativo, por el contrario los resultados mostraron un aumento en la inhibición en personas mayores cuando se indujo un estado afectivo positivo. Por esta razón, en investigaciones futuras, deberíamos considerar la posibilidad de que otras variables como la edad o la relación entre el participante y las personas cuyas fotografías han sido usadas como estímulos inductores del estado afectivo, influyan en la modulación de la respuesta de sobresalto y de la IPP.

Conclusiones

A lo largo de nuestras investigaciones hemos analizado el efecto de diferentes factores motivacionales y emocionales sobre determinadas respuestas reflejas y conductuales tanto en roedores como en humanos.

Los resultados obtenidos en la investigación con ratas muestran que el estado de privación, una manipulación motivacional causada por la privación selectiva o por el acceso previo a las sesiones experimentales de comida y/o agua tanto en preshift como en postshift, modula la respuesta consumatoria y, por tanto, el efecto de CSNc. Los datos más relevantes muestran que, independientemente del efecto clásico de contraste obtenido en las ratas privadas de comida o en aquellas que pudieron beber antes de las sesiones experimentales, la privación de agua interrumpe por completo dicho efecto. De

Conclusiones

esta forma, en los animales privados de agua o que accedieron a comida antes de las sesiones experimentales, la dirección del foco atencional hacia la dimensión hidratante del incentivo ensombreció la dimensión calórica, provocando que los animales siguieran consumiendo independientemente de la reducción del valor hedónico de la disolución.

Además, este tipo de procedimiento de devaluación de recompensa induce estados emocionales aversivos como dolor psicológico o frustración. En el siguiente estudio, llevado a cabo con roedores, analizamos la influencia sobre el CSNc de la asociación entre el efecto de morfina, un fármaco agonista opioide, y las claves contextuales presentes durante la administración de la misma. Los resultados mostraron que, tras diez sesiones de condicionamiento, el contexto fue capaz de producir una respuesta condicionada similar a la producida por la droga. De esta forma, la mera presencia del contexto asociado con el agonista opioide dio lugar a una reducción de las consecuencias emocionales aversivas generadas por la devaluación del incentivo lo que provocó una disminución del efecto de contraste.

Por último, analizamos la implicación de factores emocionales sobre la magnitud de la respuesta de sobresalto y de la IPP en participantes humanos. Los resultados obtenidos revelaron que el afecto positivo inducido por la exposición a fotografías de seres

queridos provoca una reducción en la magnitud de la respuesta de alerta y de la IPP en comparación con estímulos afectivamente neutros. Estos resultados podrían ser explicados por un incremento de la liberación dopaminérgica. A diferencia de otros procedimientos, las fotografías de seres queridos pueden haber generado un estado afectivo positivo muy intenso capaz de reducir la magnitud de la respuesta de alerta y la IPP. De igual forma, de acuerdo a la teoría del priming motivacional, la inhibición mutua producida por la acción de un sistema motivacional apetitivo inducido por los estímulos expuestos y de un sistema motivacional aversivo inducido por la respuesta de alerta, podría explicar la reducción de la misma.

En resumen, esta tesis doctoral ha demostrado, principalmente, que ciertas respuestas reflejas y conductuales, estables, fiables y persistentes, varían en función de determinados factores emocionales y motivacionales. Estos estudios se enmarcan en una línea de investigación en psicología comparada en la que, considerando el auge del estudio de las emociones en el ámbito de la psicología, podemos comparar los resultados obtenidos en roedores con otros derivados de estudios con participantes humanos. Por ejemplo, partiendo de la evidencia que muestra los efectos de la asociación entre un estímulo neutro (el contexto) y un fármaco agonista opioide como la morfina sobre el efecto de contraste, nos planteamos en un futuro analizar

Conclusiones

el efecto del condicionamiento con otro tipo de fármacos, como los antagonistas opioides, para analizar su implicación y la de su asociación con el contexto sobre el CSNc. De igual forma, nos planteamos analizar el efecto de estados afectivos negativos para analizar su implicación en la respuesta de sobresalto y la IPP, tanto en humanos como en roedores.

Conclusions

Throughout our research, we have studied the effect of different motivational and emotional factors on specific responses in both rodents and humans.

The results from our experiments with rats revealed that changing the motivational internal state of the animals by mean of deprivation or by pre-session access to food, water or water and food in pre-shift and post-shift stages of a cSNC procedure, modulated the consummatory response. Specifically, the results showed the expected cSNC effect both in food-deprived animals and in those that had access to food before the sessions. Furthermore, maintaining the animals under a water deprivation program completely disrupted the cSNC effect. Thus, water-deprived animals or with pre-session access to food paid

Conclusions

more attention to the hydrant component of sucrose as compared to its value as a source of calories, that resulted in a high level of consumption despite the incentive devaluation.

In our second study with rats, and considering that cSNC involves aversive emotional states such as psychological pain or frustration, we analyzed the influence of testing cSNC in presence of a context previously associated with the administration of morphine, an opioid agonist. After ten context-morphine pairings, the context apparently elicited a conditioned response similar to that induced by the drug that resulted in a reduction of the negative affective consequences caused by the incentive devaluation and, consequently, in a disruption of the contrast effect.

In our third study, we examined the implication of emotional factors on the intensity of the startle response and PPI in humans. The results revealed that the positive affect induced by exposing the participants to photographs of loved persons reduced the startle response and PPI as compared to a control condition. These results can be explained in terms of an increase in dopamine release. Unlike other procedures, showing pictures of loved persons to the participants may have induced an intense positive affective response that decreased the startle response and disrupted PPI. According to

the motivational priming theory, exposure to the pictures resulted in the activation of the appetitive motivational system that is opposed to the aversive motivational system elicited by the startle response and, consequently, the coincidence of both systems produced a mutual inhibition that could explain the observed reduction of startle.

In summary, our research has shown that stable, reliable and persistent reflexes and behavioural responses can change depending on the induction of certain emotional and motivational factors. These studies are integrated in a broader line of research interested in comparing the results obtained in rodents with others derived from studies with human participants. For example, based on the evidence showing the effects of the association between a neutral stimulus (the context) and an opioid agonist such as morphine on the contrast effect, we are planning to analyze the effect of conditioning with other drugs, such as opioid antagonists, on cSNC. Similarly, we are planning to analyze the effect of negative affective states on the startle response and PPI, both in humans and rodents.

Bibliografía

- Adelman, H.M., & Maatsch, J.L. (1956). Learning and extinction based upon frustration, food reward, and exploratory tendency. *Journal of Experimental Psychology*, *52*(5), 311–315. <https://doi.org/10.1037/h0045947>
- Allen, W.E., DeNardo, L.A., Chen, M.Z., Liu, C.D., Loh, K.M., Fenno, L.E., Ramakrishnan, C., Deisseroth, K., & Luo, L. (2017). Thirst-associated preoptic neurons encode an aversive motivational drive. *Science*, *357*(6356), 1149–1155. <https://doi.org/10.1126/science.aan6747>
- American Psychiatric Association. (2013). DSM-V. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. In *American Psychiatric Publishing* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Amsel, A. (1958). The role of frustrative nonreward in noncontinuous

Bibliografia

reward situations. *Psychological Bulletin*, 55(2), 102-119.
<https://doi.org/10.1037/h0043125>

Amsel, A. (1992). *Frustration theory*. Cambridge University Press.
<https://doi.org/10.1017/CBO9780511665561>

Annicchiarico, I., Glueck, A.C., Cuenya, L., Kawasaki, K., Conrad, S.E., & Papini, M.R. (2016). Complex effects of reward upshift on consummatory behavior. *Behavioural Processes*, 129, 54–67.
<https://doi.org/10.1016/j.beproc.2016.06.006>

Ashby, F.G., Isen, A.M., & Turken, A.U. (1999). A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition. *Psychological Review*, 106(3), 529–550. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.106.3.529>

Ashby, F.G., Valentin, V.V., & Turken, A.U. (2002). The effects of positive affect and arousal and working memory and executive attention: Neurobiology and computational models. In *Emotional cognition: From brain to behaviour*. (pp. 245–287). John Benjamins Publishing Company. <https://doi.org/10.1075/aicr.44.11ash>

Askari, J., Hassanbeigi, A., & Fallahzadeh, H. (2011). The rate of various psychological stressors, perceived mental strain due to these stressors, and coping strategies in opium addicts compared to normal individuals. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 30, 654–661.
<https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2011.10.127>

Bach, D.R. (2015). A cost minimisation and Bayesian inference model predicts startle reflex modulation across species. *Journal of Theoretical*

Biology, 370, 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2015.01.031>

Balleine, B., & Dickinson, A. (1991). Instrumental performance following reinforcer devaluation depends upon incentive learning. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B*, 43 (3b), 279–296. <https://doi.org/10.1080/14640749108401271>

Balleine, B.W., & Dickinson, A. (1998). Goal-directed instrumental action: Contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology*, 37 (4–5), 407–419. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(98\)00033-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(98)00033-1)

Baquero, A., & Gutiérrez, G. (2007). Abram Amsel: Teoría de la frustración y aprendizaje disposicional. *Revista Latinoamericana de Psicología* 39(3) , 663-667.

Bartrop, R.W., Lazarus, L., Luckhurst, E., Kiloh, L.G., & Penny, R. (1977). Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet*, 309 (8016), 834–836. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(77\)92780-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(77)92780-5)

Becker, H.C. (1986). Comparison of the effects of the benzodiazepine midazolam and three serotonin antagonists on a consummatory conflict paradigm. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24 (4), 1057–1064. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(86\)90455-7](https://doi.org/10.1016/0091-3057(86)90455-7)

Becker, H.C., Jarvis, M.F., Wagner, G.C., & Flaherty, C.F. (1984). Medial and lateral amygdectomy differentially influences consummatory negative contrast. *Physiology and Behavior*, 33 (5), 707–712. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(84\)90035-0](https://doi.org/10.1016/0031-9384(84)90035-0)

Bibliografia

- Bensafi, M., Rouby, C., Farget, V., Bertrand, B., Vigouroux, M., & Holley, A. (2002). Influence of affective and cognitive judgments on autonomic parameters during inhalation of pleasant and unpleasant odors in humans. *Neuroscience Letters*, *319* (3), 162–166. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)02572-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)02572-1)
- Berridge, K.C., Flynn, F.W., Schulkin, J., & Grill, H.J. (1984). Sodium depletion enhances salt palatability in rats. *Behavioral Neuroscience*, *98* (4), 652–660. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.98.4.652>
- Berridge, K.C. (2001). *Reward learning: reinforcement, incentives, and expectations*. In L.D. Medin (Ed.). *Psychology of learning and motivation: Advances in Research and Theory*, Vol. 40 (p. 223-278). Academic Press.
- Berridge, K.C. (2004). Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiology and Behavior*, *81* (2), 179–209. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.02.004>
- Betley, J.N., Xu, S., Cao, Z.F.H., Gong, R., Magnus, C.J., Yu, Y., & Sternson, S.M. (2015). Neurons for hunger and thirst transmit a negative-valence teaching signal. *Nature*, *521*(7551), 180–185. <https://doi.org/10.1038/nature14416>
- Biesdorf, C., Wang, A.L., Topic, B., Petri, D., Milani, H., Huston, J.P., & de Souza Silva, M.A. (2015). Dopamine in the nucleus accumbens core, but not shell, increases during signaled food reward and decreases during delayed extinction. *Neurobiology of Learning and Memory*, *123*,

125–139. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.06.002>

Blumenthal, T.D., Cuthbert, B.N., Filion, D.L., Hackley, S., Lipp, O.V., & Van Boxtel, A. (2005). Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*, *42* (1), 1–15. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2005.00271.x>

Blumenthal, T.D., Reynolds, J.Z., & Spence, T.E. (2015). Support for the interruption and protection hypotheses of prepulse inhibition of startle: Evidence from a modified Attention Network Test. *Psychophysiology*, *52* (3), 397–406. <https://doi.org/10.1111/psyp.12334>

Bolles, R.C. (1975). Theory of motivation. Harper & Row. Bradley, M.M., Cuthbert, B.N., & Lang, P.J. (1996). Picture media and emotion: Effects of a sustained affective context. *Psychophysiology*, *33* (6), 662–670. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1996.tb02362.x>

Bradley, M.M., Cuthbert, B.N., & Lang, P.J. (1999). *Affect and the startle reflex*. In M. E. Dawson, A.M. Schell, & A.H. Böhmelt (Eds.). Startle modification: Implications for neuroscience, cognitive science, and clinical science (p. 157-183). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511665523.010>

Bradley, M.M., Codispoti, M., Cuthbert, B.N., & Lang, P.J. (2001). Emotion and Motivation I: Defensive and Appetitive Reactions in Picture Processing. *Emotion*, *1* (3), 276–298. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.1.3.276>

Bradley, M.M., Cuthbert, B.N., & Lang, P.J. (1990). Startle Reflex

Bibliografia

Modification: Emotion or Attention? *Psychophysiology*, 27 (5), 513–522.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1990.tb01966.x>

Bradley, M.M., & Lang, P.J. (1994). Measuring emotion: The self-assessment manikin and the semantic differential. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 25(1), 49–59.
[https://doi.org/10.1016/0005-7916\(94\)90063-9](https://doi.org/10.1016/0005-7916(94)90063-9)

Bradley, M.M., & Lang, P.J. (2000). Affective reactions to acoustic stimuli. *Psychophysiology*, 37 (2), 204–215.
<https://doi.org/10.1017/S0048577200990012>

Bradley, M.M., Zlatar, Z.Z., & Lang, P.J. (2018). Startle reflex modulation during threat of shock and “threat” of reward. *Psychophysiology*, 55 (2), e12989. <https://doi.org/10.1111/psyp.12989>

Braff, D.L., Geyer, M.A., & Swerdlow, N.R. (2001). Human studies of prepulse inhibition of startle: Normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology*, 156 (2–3), 234–258.
<https://doi.org/10.1007/s002130100810>

Braff, D.L., Grillon, C., & Geyer, M.A. (1992). Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 49 (3), 206–215.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820030038005>

Brazier, M.M., & Dachowski, L. (1991). Consummatory contrast effects in nondeprived rats following shifts in sucrose concentration. *The Psychological Record*, 41 (1), 125–132.

<https://doi.org/10.1007/bf03395098>

- Brooks, S.K., Webster, R.K., Smith, L.E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, N., & Rubin, G.J. (2020). The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*, *395* (10227), 912–920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
- Buchmüller, T., Lembcke, H., Busch, J., Kumsta, R., & Leyendecker, B. (2018). Exploring mental health status and syndrome patterns among young refugee children in Germany. *Frontiers in Psychiatry*, *9* (MAY), 212. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00212>
- Buck, S.M., Hillman, C.H., Evans, E.M., & Janelle, C.M. (2004). Emotional responses to pictures of oneself in healthy college age females. *Motivation and Emotion*, *28* (3), 279–295. <https://doi.org/10.1023/B:MOEM.0000040155.79452.23>
- Capaldi, E.D. (1971). Simultaneous shifts in reward magnitude and level of food deprivation. *Psychonomic Science*, *23* (5), 357–358. <https://doi.org/10.3758/BF03336151>
- Carretié Arangüena, L. (2011). *Anatomía de la mente. Emoción, cognición y cerebro*. Pirámide.
- Carvalho, J., Trent, L.R., & Hopko, D.R. (2011). The impact of decreased environmental reward in predicting depression severity: Support for behavioral theories of depression. *Psychopathology*, *44* (4), 242–252. <https://doi.org/10.1159/000322799>
- Catanese, F., Freidin, E., Cuello, M.I., & Distel, R.A. (2011). Devaluation

Bibliografía

of low-quality food during early experience by sheep. *Animal*, 5 (06), 938–942. <https://doi.org/10.1017/s1751731110002661>

Chittaro, L., & Sioni, R. (2013). Exploring eye-blink startle response as a physiological measure for affective computing. *Proceedings - 2013 Humaine Association Conference on Affective Computing and Intelligent Interaction, ACII 2013*, 227–232. <https://doi.org/10.1109/ACII.2013.44>

Ciszewski, W.A., & Flaherty, C.F. (2006). Failure of a Reinstatement Treatment to Influence Negative Contrast. *The American Journal of Psychology*, 90 (2), 219. <https://doi.org/10.2307/1422044>

Cobos, P., García, C., Ríus, F., & Vila, J. (2002). Modulación emocional de la respuesta de sobresalto. *Psicothema*, 14 (1), 106–111.

Conti, L.H., Murry, J.D., Ruiz, M.A., & Printz, M.P. (2002). Effects of corticotropin-releasing factor on prepulse inhibition of the acoustic startle response in two rat strains. *Psychopharmacology*, 161 (3), 296–303. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1025-2>

Corbit, L.H., Janak, P.H., & Balleine, B.W. (2007). General and outcome-specific forms of Pavlovian-instrumental transfer: The effect of shifts in motivational state and inactivation of the ventral tegmental area. *European Journal of Neuroscience*, 26(11), 3141–3149. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05934.x>

Couvillon, P.A., & Bitterman, M.E. (1985). Effect of experience with a preferred food on consummatory responding for a less preferred food in goldfish. *Animal Learning & Behavior*, 13 (4), 433–438.

<https://doi.org/10.3758/BF03208020>

- Cowles, J.T., & Nissen, H.W. (1937). Reward-expectancy in delayed responses of chimpanzees. *Journal of Comparative Psychology*, *24* (2), 345–358. <https://doi.org/10.1037/h0061060>
- Crombag, H.S., Badiani, A., Maren, S., & Robinson, T.E. (2000). The role of contextual versus discrete drug-associated cues in promoting the induction of psychomotor sensitization to intravenous amphetamine. *Behavioural Brain Research*, *116* (1), 1–22. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(00\)00243-6](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(00)00243-6)
- Cuenya, L., Annicchiarico, I., Serafini, M., Glueck, A.C., Mustaca, A.E., & Papini, M.R. (2015). Effects of shifts in food deprivation on consummatory successive negative contrast. *Learning and Motivation*, *52*, 11–21. <https://doi.org/10.1016/j.lmot.2015.08.002>
- Cuenya, L., Bura, S., Serafini, M., & López, M. (2018). Consummatory successive negative contrast in rats: Assessment through orofacial taste reactivity responses. *Learning and Motivation*, *63*, 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.lmot.2018.04.001>
- Cuenya, L., Kamenetzky, G., Fosachea, S., & Mustaca, A.E. (2013). Efecto de contraste sucesivo negativo en la valoración emocional de imágenes. *Anales de Psicología*, *29* (3), 944–952. <https://doi.org/10.6018/analesps.29.3.150861>
- Cuenya, L., Sabariego, M., Donaire, R., Fernández-Teruel, A., Torres, C., & Papini, M.R. (2015). Transfer across reward devaluation tasks

Bibliografía

in inbred Roman rat strains. *Learning and Motivation*, 52, 22–31.
<https://doi.org/10.1016/j.lmot.2015.08.003>

Daly, H.B. (1974). *Reinforcing properties of escape from frustration aroused in various learning situations*. In G.H. Bower (Ed.). *Psychology of Learning and Motivation - Advances in Research and Theory*, 8(C) (pp. 187–231). Academic Press.
[https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60455-7](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60455-7)

Daniel, A.M., Ortega, L.A., & Papini, M.R. (2009). Role of the opioid system in incentive downshift situations. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92 (3), 439–450. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2009.06.003>

Davis, M. (1984). The mammalian startle response. *In Neural mechanisms of startle behavior* (pp. 287–351).
https://doi.org/10.1007/978-1-4899-2286-1_10

Davis, M., Falls, W. A., Campeau, S., & Kim, M. (1993). Fear-potentiated startle: A neural and pharmacological analysis. *Behavioural Brain Research*, 58 (1–2), 175–198.
[https://doi.org/10.1016/0166-4328\(93\)90102-V](https://doi.org/10.1016/0166-4328(93)90102-V)

Dawson, M.E., Schell, A.M., & Böhmelt, A. (1999). *Startle modification: Implications for neuroscience, cognitive science, and clinical science*. Cambridge University Press.

De la Casa, L.G., Fernandez, A., Larrauri, J., Mena, A., Puentes, A., Quintero, E., & Schmajuk, N. (2012). Different effects of unexpected changes in environmental conditions on prepulse inhibition in

rats and humans. *Physiology and Behavior*, *106* (4), 542–547.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.03.036>

De la Casa, L.G., Mena, A., & Ruiz-Salas, J.C. (2016). Effect of stress and attention on startle response and prepulse inhibition. *Physiology and Behavior*, *165*, 179–186. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.07.022>

De la Casa, L.G., Mena, A., Ruiz-Salas, J.C., Quintero, E., & Papini, M.R. (2018). Reward devaluation disrupts latent inhibition in fear conditioning. *Learning and Behavior*, *46* (1), 49–59.
<https://doi.org/10.3758/s13420-017-0282-1>

De la Casa, L.G., Mena, A., & Puentes, A. (2014). Startle response and prepulse inhibition modulation by positive- and negative-induced affect. *International Journal of Psychophysiology*, *91* (2), 73–79.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.10.017>

De la Casa, L.G., Cárcel, L., Ruiz-Salas, J.C., Vicente, L., Mena, A. (2018). Conditioned increase of locomotor activity induced by haloperidol. *PLoS ONE*, *13* (10), 14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200178>

De la Casa, L.G., Mena, A., & Ruiz-Salas, J.C. (2016). Effect of stress and attention on startle response and prepulse inhibition. *Physiology and Behavior*, *165*, 179–186. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.07.022>

Domjan, M. (2010). *Principios de aprendizaje y conducta* (5^a ed.). Paraninfo.

Down, A.W., & Eddy, N.B. (1932). The effect of repeated doses of cocaine on the rat. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *46* (2), 199–202.

Bibliografia

- Dubovicky, M., Paton, S., Morris, M., Mach, M., & Lucot, J.B. (2007). Effects of combined exposure to pyridostigmine bromide and shaker stress on acoustic startle response, pre-pulse inhibition and open field behavior in mice. *Journal of Applied Toxicology*, *27* (3), 276–283. <https://doi.org/10.1002/jat.1210>
- Eaton, R.C. (1984). *Neural mechanisms of startle behavior*. Plenum Press.
- Edgar, R.A., de Oliveira, A.R., Diniz, J.B., Hoexter, M.Q., Chiavegatto, S., & Brandão, M.L. (2015). Rats with differential self-grooming expression in the elevated plus-maze do not differ in anxiety-related behaviors. *Behavioural Brain Research*, *292*, 370–380. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.06.036>
- Ehrenfreund, D. (1971). Effect of drive on successive magnitude shift in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *76* (3), 418–423. <https://doi.org/10.1037/h0031404>
- Eisenberger, N.I., & Lieberman, M.D. (2004). Why rejection hurts: A common neural alarm system for physical and social pain. *Trends in Cognitive Sciences*, *8* (7), 294–300. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.05.010>
- Eisenberger, N.I., Lieberman, M.D., & Williams, K.D. (2003). Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science*, *302* (5643), 290–292. <https://doi.org/10.1126/science.1089134>
- Ekman, P. (1992). Facial Expressions of Emotion: New Findings, New Questions. *Psychological Science*, *3* (1), 34–38.

<https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1992.tb00253.x>

Elliott, M. (1928). *The effect of change of reward on the maze performance of rats*. University of California Press.

Ellis, S.L.H., Riemer, S., Thompson, H., & Burman, O.H.P. (2020). Assessing the External Validity of Successive Negative Contrast–Implications for Animal Welfare. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, *23* (1), 54–61. <https://doi.org/10.1080/10888705.2019.1572509>

Ellwanger, J., Geyer, M.A., & Braff, D.L. (2003). The relationship of age to prepulse inhibition and habituation of the acoustic startle response. *Biological Psychology*, *62* (3), 175–195. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(02\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(02)00126-6)

Feng, M.C., Courtney, C.G., Mather, M., Dawson, M.E., & Davison, G.C. (2011). Age-Related Affective Modulation of the Startle Eyeblink Response: Older Adults Startle Most When Viewing Positive Pictures. *Psychology and Aging*, *26* (3), 752–760. <https://doi.org/10.1037/a0023110>

Filion, D.L., Dawson, M.E., & Schell, A.M. (1998). The psychological significance of human startle eyeblink modification: A review. *Biological Psychology*, *47* (1), 1–43. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(97\)00020-3](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(97)00020-3)

Flaherty, C.F. (1996). *Incentive relativity*. Cambridge University Press.

Flaherty, C.F., Blitzer, R., & Collier, G.H. (1978). Open-Field Behaviors Elicited by Reward Reduction. *The American Journal of Psychology*,

Bibliografia

91 (3), 429. <https://doi.org/10.2307/1421690>

Flaherty, C.F., & Kelly, J. (1973). Effect of deprivation state on successive negative contrast. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 1 (5), 365–367. <https://doi.org/10.3758/BF03334374>

Flaherty, C.F., & Largen, J. (1975). Within-subjects positive and negative contrast effects in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 88 (2), 653–664. <https://doi.org/10.1037/h0076416>

Flaherty, C.F. (1982). Incentive contrast: A review of behavioral changes following shifts in reward. *Animal Learning & Behavior*, 10 (4), 409–440. <https://doi.org/10.3758/BF03212282>

Flaherty, C.F., Becker, H.C., & Pohorecky, L. (1985). Correlation of corticosterone elevation and negative contrast varies as a function of postshift day. *Animal Learning & Behavior*, 13 (3), 309–314. <https://doi.org/10.3758/BF03200025>

Flaherty, C.F., Grigson, P.S., & Rowan, G.A. (1986). Chlordiazepoxide and the determinants of negative contrast. *Animal Learning & Behavior*, 14 (3), 315–321. <https://doi.org/10.3758/BF03200073>

Flynn, F.W., & Grill, H.J. (1988). Intraoral Intake and Taste Reactivity Responses Elicited by Sucrose and Sodium Chloride in Chronic Decerebrate Rats. *Behavioral Neuroscience*, 102 (6), 934–941. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.102.6.934>

Franklin, C.L., Young, D., & Zimmerman, M. (2002). Psychiatric patients' vulnerability in the wake of the September 11th terrorist

attacks. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 190 (12), 833–838.
<https://doi.org/10.1097/00005053-200212000-00005>

Freidin, E., Cuello, M. I., & Kacelnik, A. (2009). Successive negative contrast in a bird: starlings' behaviour after unpredictable negative changes in food quality. *Animal Behaviour*, 77 (4), 857–865.
<https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2008.12.010>

Gabbott, P.L.A., Warner, T.A., Jays, P.R.L., Salway, P., & Busby, S.J. (2005). Prefrontal cortex in the rat: Projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. *Journal of Comparative Neurology*, 492(2), 145–177. <https://doi.org/10.1002/cne.20738>

Galea, S., Ahern, J., Resnick, H., Kilpatrick, D., Bucuvalas, M., Gold, J., & Vlahov, D. (2002). Psychological Sequelae of the September 11 Terrorist Attacks in New York City. *New England Journal of Medicine*, 346(13), 982–987. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa013404>

Gantiva, C., Guerra, P., & Vila, J. (2014). Modulación del reflejo de sobresalto en población colombiana: evidencia de la interacción entre emoción y motivación. *Universitas Psychologica*, 14(1).
<https://doi.org/10.11144/Javeriana.upsy14-1.mrsp>

García-Sánchez, F., Martínez-Gras, I., Rodríguez-Jiménez, R., & Rubio, G. (2011). Inhibición prepulso del reflejo de la respuesta de sobresalto en los trastornos neuropsiquiátricos. *Revista de Neurología*, 53, 422–432.
<https://doi.org/10.33588/rn.5307.2010574>

Genn, R.F., Ahn, S., & Phillips, A.G. (2004). Attenuated

Bibliografia

dopamine efflux in the rat nucleus accumbens during successive negative contrast. *Behavioral Neuroscience*, 118(4), 869–873. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.4.869>

Genn, R.F., Tucci, S., Parikh, S., & File, S.E. (2004). Effects of nicotine and a cannabinoid receptor agonist on negative contrast: distinction between anxiety and disappointment? *Psychopharmacology*, 177(1–2), 93–99. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1932-5>

Gillies, G.E., Virdee, K., McArthur, S., & Dalley, J.W. (2014). Sex-dependent diversity in ventral tegmental dopaminergic neurons and developmental programming: A molecular, cellular and behavioral analysis. *Neuroscience*, 282, 69–85. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.05.033>

Graham, F.K. (1975). The More or Less Startling Effects of Weak Prestimulation. *Psychophysiology*, 12(3), 238–248. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1975.tb01284.x>

Gray, J.A. (1975). *Elements of a two-process theory of learning*. Academic Press.

Gray, J.A., & McNaughton, N. (2003). *The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the function of the septo-hippocampal system*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198522713.001.0001>

Gray, J.A. (1987). *The psychology of fear and stress* (2nd Ed.). Cambridge University Press.

Grigson, P.S., Spector, A.C., & Norgren, R. (1994). Lesions of the pontine

parabrachial nuclei eliminate successive negative contrast effects in rats. *Behavioral Neuroscience*, *108*(4), 714–723. <http://doi.org/10.1037//0735-7044.108.4.714>

Grillon, C., Ameli, R., Woods, S.W., Merikangas, K., & Davis, M. (1991). Fear-potentiated startle in humans: effects of anticipatory anxiety on the acoustic blink reflex. *Psychophysiology*, *28*(5), 588–595. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1991.tb01999.x>

Grillon, C., & Davis, M. (1997). Effects of stress and shock anticipation on prepulse inhibition of the startle reflex. *Psychophysiology*, *34*(5), 511–517. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1997.tb01737.x>

Groves, P.M., & Thompson, R.F. (1970). Habituation: A dual-process theory. *Psychological Review*, *77*(5), 419–450. <https://doi.org/10.1037/h0029810>

Guarino, S., Conrad, S.E., & Papini, M.R. (2020). Frustrative nonreward: Chemogenetic inactivation of the central amygdala abolishes the effect of reward downshift without affecting alcohol intake. *Neurobiology of Learning and Memory*, *169*. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107173>

Guerra, P., Campagnoli, R.R., Vico, C., Volchan, E., Anllo-Vento, L., & Vila, J. (2011). Filial versus romantic love: Contributions from peripheral and central electrophysiology. *Biological Psychology*, *88*(2–3), 196–203. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.08.002>

Guerra, P., Sánchez-Adam, A., Anllo-Vento, L., Ramírez, I., & Vila, J. (2012). Viewing loved faces inhibits defense reactions:

Bibliografía

A health-promotion mechanism? *PLoS ONE*, 7(7), 41631.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041631>

Guerra, P., Vico, C., Campagnoli, R., Sánchez, A., Anllo-Vento, L., & Vila, J. (2012). Affective processing of loved familiar faces: Integrating central and peripheral electrophysiological measures. *International Journal of Psychophysiology*, 85(1), 79–87.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.06.004>

Gururajan, A., Hill, R.A., & van den Buuse, M. (2015). Brain-derived neurotrophic factor heterozygous mutant rats show selective cognitive changes and vulnerability to chronic corticosterone treatment. *Neuroscience*, 284, 297–310.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.10.009>

Hall, M., & Irwin, M. (2001). *Physiological indices of functioning in bereavement*. In M.S. Stroebe, R.O. Hansson, W. Stroebe, & H. Schut (Eds.). *Handbook of bereavement research: Consequences, coping, and care* (pp. 473–492). American Psychological Association.
<https://doi.org/10.1037/10436-020>

Hawk, L.W., & Cook, E.W. (2000). Independence of valence modulation and prepulse inhibition of startle. *Psychophysiology*, 37(1), 5–12.
<https://doi.org/10.1111/1469-8986.3710005>

Hawk, L.W., & Kowmas, A.D. (2003). Affective modulation and prepulse inhibition of startle among undergraduates high and low in behavioral inhibition and approach. *Psychophysiology*, 40(1), 131–138.

<https://doi.org/10.1111/1469-8986.00013>

Helson, H. (1964). *Adaptation level theory: An experimental and systematic approach to behavior*. Harper & Row.

Herman, J.P. (2018). Regulation of Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Responses to Stressors by the Nucleus of the Solitary Tract/Dorsal Vagal Complex. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *38*, 25-35.
<https://doi.org/10.1007/s10571-017-0543-8>

Herz, R.S., & Beninger, R.J. (1987). Comparison of the ability of (+)-amphetamine and caffeine to produce environment-specific conditioning. *Psychopharmacology*, *92*(3), 365–370. <https://doi.org/10.1007/BF00210845>

Hinson, R.E., & Poulos, C.X. (1981). Sensitization to the behavioral effects of cocaine: Modification by Pavlovian conditioning. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *15*(4), 559–562.
[https://doi.org/10.1016/0091-3057\(81\)90208-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(81)90208-2)

Hoffman, H.S., & Searle, J.L. (1968). Acoustic and Temporal Factors in the Evocation of Startle. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *43*(2), 269–282. <https://doi.org/10.1121/1.1910776>

Holmes, T.H., & Rahe, R.H. (1967). The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*, *11*(2), 213–218.
[https://doi.org/10.1016/0022-3999\(67\)90010-4](https://doi.org/10.1016/0022-3999(67)90010-4)

Huffman, M.A. (2018). Self-Medication: Passive Prevention and Active Treatment. *Encyclopedia of Animal Behavior*, *September*, 696–702.

Bibliografía

<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809633-8.20883-2>

- Huston, J.P., Silva, M.A.d.S., Komorowski, M., Schulz, D., & Topic, B. (2013). Animal models of extinction-induced depression: Loss of reward and its consequences. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(9), 2059–2070. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.016>
- Iglesias Rosado, C., Villarino Marín, A.L., Martínez, J.A., Cabrerizo, L., Gargallo, M., Lorenzo, H., Quiles, J., Planas, M., Polanco, I., Romero De Ávila, D., Russolillo, J., Farré, R., Moreno Villares, J.M., Riobó, P., & Salas-Salvadó, J. (2011). Importancia del agua en la hidratación de la población española: Documento FESNAD 2010. *Nutrición Hospitalaria*, *26*(1), 27–36. <https://doi.org/10.3305/nh.2011.26.1.5167>
- Jiménez-García, A., Ruiz-Leyva, L., Vázquez-Ágredos, A., Torres, C., Papini, M.R., Cendán, C., & Morón, I. (2019). Consummatory Successive Negative Contrast in Rats. *Bio-protocol*, *9*(7), 1–7. <https://doi.org/10.21769/bioprotoc.3201>
- Jollant, F., Voegeli, G., Kordsmeier, N.C., Carbajal, J.M., Richard-Devantoy, S., Turecki, G., & Cáceda, R. (2019). A visual analog scale to measure psychological and physical pain: A preliminary validation of the PPP-VAS in two independent samples of depressed patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *90*, 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.10.018>
- Jones, L. M., Fontanini, A., & Katz, D. B. (2006). Gustatory processing: a dynamic systems approach. *Current Opinion in Neurobiology*, *16*(4),

420-428. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.06.011>

Jung, S.J., & Jun, J.Y. (2020). Mental Health and Psychological Intervention Amid COVID-19 Outbreak: Perspectives from South Korea. *Yonsei Medical Journal*, *61*(4), 271. <https://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.4.271>

Justel, N., Ruetti, E., & Mustaca, A. (2010). Aproximaciones teóricas al estudio del contraste sucesivo negativo consumatorio. *Suma Psicológica*, *17*(2), 111–123.

Kamenetzky, G.V., Mustaca, A.E., Pedron, V.T., Cuenya, L., & Papini, M.R. (2009). Ethanol facilitates consummatory extinction. *Behavioural Processes*, *82*(3), 352–354. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2009.08.001>

Kawasaki, K., Glueck, A.C., Annicchiarico, I., & Papini, M.R. (2015). Function of the centromedial amygdala in reward devaluation and open-field activity. *Neuroscience*, *303*, 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.06.053>

Khantzian E.J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *American Journal of Psychiatry*, *142*(11), 1259–1264. <https://doi.org/10.1176/ajp.142.11.1259>

Kobre, K.R., & Lipsitt, L.P. (1972). A negative contrast effect in newborns. *Journal of Experimental Child Psychology*, *14*(1), 81–91. [https://doi.org/10.1016/0022-0965\(72\)90033-1](https://doi.org/10.1016/0022-0965(72)90033-1)

Koch, M. (1999). The neurobiology of startle. *Progress in Neurobiology*, *59*

Bibliografia

(2), 107-128. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(98\)00098-7](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(98)00098-7)

Koch, M., Schmid, A., & Schnitzler, H.U. (1996). Pleasure-attenuation of startle is disrupted by lesions of the nucleus accumbens. *NeuroReport*, 7(8), 1442–1446. <https://doi.org/10.1097/00001756-199605310-00024>

Koroleva, K., & Kane, G.C. (2017). Relational affordances of information processing on Facebook. *Information and Management*, 54(5), 560–572. <https://doi.org/10.1016/j.im.2016.11.007>

Kottusch, P., Tillmann, M., & Püschel, K. (2009). Survival Time Without Food and Drink. *Archiv Für Kriminologie*, 224(5–6), 184–191.

Krebs, H.A., Newsholme, E.A., Speake, R., Gascoyne, T., & Lund, P. (1964). Some factors regulating the rate of gluconeogenesis in animal tissues. *Advances in Enzyme Regulation*, 2(C), 71–81. [https://doi.org/10.1016/S0065-2571\(64\)80006-6](https://doi.org/10.1016/S0065-2571(64)80006-6)

Kumari, V., Antonova, E., Geyer, M.A., Ffytche, D., Williams, S.C.R., & Sharma, T. (2007). A fMRI investigation of startle gating deficits in schizophrenia patients treated with typical or atypical antipsychotics. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10(4), 463–477. <https://doi.org/10.1017/S1461145706007139>

Lang, P.J., Bradley, M.M., & Cuthbert, B.N. (1990). Emotion, Attention, and the Startle Reflex. *Psychological Review*, 97(3), 377–395. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.97.3.377>

Lang, P.J., Bradley, M.M., & Cuthbert, B.N. (1997). International Affective Picture System (IAPS): Technical Manual and Affective Ratings.

Psychology, 77, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.epr.2006.03.016>

Lang, P.J. (1995). The Emotion Probe: Studies of Motivation and Attention. *American Psychologist*, 50(5), 372–385. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.50.5.372>

Lang, P.J., & Bradley, M.M. (2010). Emotion and the motivational brain. *Biological Psychology*, 84(3), 437–450. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.10.007>

Larrauri, J., & Schmajuk, N. (2006). Prepulse inhibition mechanisms and cognitive processes: a review and model. *Neurotransmitter Interactions and Cognitive Function*, 98, 245–278. Birkhäuser Basel. https://doi.org/10.1007/978-3-7643-7772-4_12

Lauer, A.M., Behrens, D., & Klump, G. (2017). Acoustic startle modification as a tool for evaluating auditory function of the mouse: Progress, pitfalls, and potential. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 77, 194–208. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.009>

Le Duc, J., Fournier, P., Hébert, S., & Mather, M. (2016). Modulation of prepulse inhibition and startle reflex by emotions: A comparison between young and older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8(FEB), 33. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00033>

Lee, Y., López, D.E., Meloni, E.G., & Davis, M. (1996). A primary acoustic startle pathway: obligatory role of cochlear root neurons and the nucleus reticularis pontis caudalis. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 16(11), 3775–3789.

Bibliografia

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-11-03775.1996>

Lenoir, M., Serre, F., Cantin, L., & Ahmed, S.H. (2007). Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS ONE*, *2*(8), e698. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000698>

Leszczuk, M., & Flaherty, C.F. (2000). Lesions of nucleus accumbens reduce instrumental but not consummatory negative contrast in rats. *Behavioural Brain Research*, *116*(1), 61–79. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(00\)00265-5](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(00)00265-5)

Li, L., Du, Y., Li, N., Wu, X., & Wu, Y. (2009). Top-down modulation of prepulse inhibition of the startle reflex in humans and rats. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *33*(8), 1157–1167. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.02.001>

Liao, R.M., & Chuang, F.J. (2003). Differential effects of diazepam infused into the amygdala and hippocampus on negative contrast. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *74*(4), 953–960. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(03\)00023-6](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00023-6)

Lin, J.Y., Roman, C., & Reilly, S. (2009). Insular Cortex and Consummatory Successive Negative Contrast in the Rat. *Behavioral Neuroscience*, *123*(4), 810–814. <https://doi.org/10.1037/a0016460>

Lipp, O.V., Neumann, D.L., Siddle, D.A.T., & Dall, P.J. (2001). Assessing the effects of attention and emotion on startle eyeblink modulation. *Journal of Psychophysiology*, *15*(3), 173–182. <https://doi.org/10.1027//0269-8803.15.3.173>

- Lopez-Seal, M.F., Cuenya, L., Suarez, A.B., & Mustaca, A.E. (2013). Consummatory suppression due to incentive downshift is not a consequence of enhanced search behavior. *Behavioural Processes*, *98*, 69–71. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2013.05.004>
- Löw, A., Lang, P.J., Smith, J.C., & Bradley, M.M. (2008). Both predator and prey: Emotional arousal in threat and reward. *Psychological Science*, *19*(9), 865–873. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2008.02170.x>
- Ludewig, S., & Ludewig, K. (2003). No prepulse inhibition deficits in patients with unipolar depression. *Depression and Anxiety*, *17*(4), 224–225. <https://doi.org/10.1002/da.10109>
- Luo, L., Reimert, I., Graat, E.A.M., Smeets, S., Kemp, B., & Bolhuis, J.E. (2020). Effects of early life and current housing on sensitivity to reward loss in a successive negative contrast test in pigs. *Animal Cognition*, *23*(1), 121–130. <https://doi.org/10.1007/s10071-019-01322-w>
- MacDonald, G., Jensen-Campbell, L.A., & American Psychological Association (2011). *Social pain: Neuropsychological and health implications of loss and exclusion*. In G. MacDonald & L.A. Jensen-Campbell (Eds.). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/12351-000>
- MacDonald, G., & Leary, M.R. (2005). Why does social exclusion hurt? The relationship between social and physical pain. *Psychological Bulletin*, *131* (2), 202-223. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.2.202>
- Manzo, L., Donaire, R., Sabariego, M., Papini, M.R., & Torres, C.

Bibliografia

- (2015). Anti-anxiety self-medication in rats: Oral consumption of chlordiazepoxide and ethanol after reward devaluation. *Behavioural Brain Research*, *278*, 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.09.017>
- Martin-Fardon, R., & Weiss, F. (2017). Perseveration of craving: effects of stimuli conditioned to drugs of abuse versus conventional reinforcers differing in demand. *Addiction Biology*, *22*(4), 923–932. <https://doi.org/10.1111/adb.12374>
- McDiarmid, T.A., Bernardos, A.C., & Rankin, C.H. (2017). Habituation is altered in neuropsychiatric disorders—A comprehensive review with recommendations for experimental design and analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *80*, 286–305. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.028>
- McDonald, A.J. (1998). Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Progress in Neurobiology*, *55*(3), 257–332. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(98\)00003-3](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(98)00003-3)
- McEwen, B.S. (2003). Early life influences on life-long patterns of behavior and health. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *9*(3), 149–154. <https://doi.org/10.1002/mrdd.10074>
- McNaughton, N., & Corr, P.J. (2004). A two-dimensional neuropsychology of defense: Fear/anxiety and defensive distance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *28* (3), 285–305. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.03.005>
- Medan, V., & Preuss, T. (2014). The Mauthner-cell circuit of fish as

a model system for startle plasticity. *Journal of Physiology -Paris*, 108(2–3), 129–140. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2014.07.006>

Meerwijk, E.L., & Weiss, S.J. (2011). Toward a unifying definition of psychological pain. *Journal of Loss and Trauma*, 16(5), 402–412. <https://doi.org/10.1080/15325024.2011.572044>

Mena, A., & De la Casa, L.G. (2013). Prepulse inhibition modulation by contextual conditioning of dopaminergic activity. *Behavioural Brain Research*, 252, 188–194. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.06.005>

Mendl, M., Burman, O.H.P., Parker, R.M.A., & Paul, E.S. (2009). Cognitive bias as an indicator of animal emotion and welfare: Emerging evidence and underlying mechanisms. *Applied Animal Behaviour Science*, 118(3–4), 161–181. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2009.02.023>

Merino, M.J., & Muñoz-Repiso, L. (2013). La percepción acústica: Física de la audición. *Revista de Ciencias*, 2, 19–26.

Meyers, M.B., & Smith, B.D. (1987). Cerebral processing of nonverbal affective stimuli: Differential effects of cognitive and affective sets on hemispheric asymmetry. *Biological Psychology*, 24(1), 67–84. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(87\)90100-1](https://doi.org/10.1016/0301-0511(87)90100-1)

Miller, N.E. (1957). Experiments on motivation: Studies combining psychological, physiological, and pharmacological techniques. *Science*, 126(3286), 1271–1278. <https://doi.org/10.1126/science.126.3286.1271>

Mirenowicz, J., & Schultz, W. (1994). Importance of unpredictability for reward responses in primate dopamine

Bibliografía

neurons. *Journal of Neurophysiology*, *72*(2), 1024–1027.
<https://doi.org/10.1152/jn.1994.72.2.1024>

Mitchell, C., & Flaherty, C. (1998). Temporal dynamics of corticosterone elevation in successive negative contrast. *Physiology and Behavior*, *64*(3), 287–292. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(98\)00072-9](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(98)00072-9)

Mustaca, A., & Papini, M.R. (2005). Consummatory Successive Negative Contrast Induces Hypoalgesia. *International Journal of Comparative Psychology*, *18*(4), 333–339.

Mustaca, A.E. (2017). Frustración y conductas sociales. *Avances En Psicología Latinoamericana*, *36*(1), 65-81.
<https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/apl/a.4643>

Mustaca, A.E., Bentosela, M., & Papini, M.R. (2000). Consummatory successive negative contrast in mice. *Learning and Motivation*, *31*(3), 272–282. <https://doi.org/10.1006/lmot.2000.1055>

Muzio, R.N., Pistone Creydt, V., Iurman, M., Rinaldi, M.A., Sirani, B., & Papini, M.R. (2011). Incentive or habit learning in amphibians? *PLoS ONE*, *6*(11), e25798. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025798>

Ness, A.M., Johnson, G., Ault, M.K., Taylor, W.D., Griffith, J.A., Connelly, S., Dunbar, N.E., & Jensen, M.L. (2017). Reactions to ideological websites: The impact of emotional appeals, credibility, and pre-existing attitudes. *Computers in Human Behavior*, *72*, 496–511.
<https://doi.org/10.1016/j.chb.2017.02.061>

Norris, J.N., Pérez-Acosta, A.M., Ortega, L.A., & Papini, M.R. (2009).

Naloxone facilitates appetitive extinction and eliminates escape from frustration. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *94*(1), 81–87.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.07.012>

Öhman, A., Flykt, A., & Esteves, F. (2001). Emotion drives attention: Detecting the snake in the grass. *Journal of Experimental Psychology. General*, *130*(3), 466–478. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.130.3.466>

Ortega, L.A., Daniel, A.M., Davis, J.B., Fuchs, P.N., & Papini, M.R. (2011). Peripheral pain enhances the effects of incentive downshifts. *Learning and Motivation*, *42*(3), 203–209.
<https://doi.org/10.1016/j.lmot.2011.03.003>

Ortega, L.A., Solano, J.L., Torres, C., & Papini, M.R. (2017). Reward loss and addiction: Opportunities for cross-pollination. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *154*, 39–52.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.02.001>

Ortega, L.A., Uhelski, M., Fuchs, P.N., & Papini, M.R. (2011). Impairment of Recovery From Incentive Downshift After Lesions of the Anterior Cingulate Cortex: Emotional or Cognitive Deficits? *Behavioral Neuroscience*, *125*(6), 988–995. <https://doi.org/10.1037/a0025769>

Palmero, F., & Martínez Sánchez, F. (2009). *Motivación y emoción*. Mac Graw-Hill.

Papini, M.R. (2002). Pattern and process in the evolution of learning. *Psychological Review*, *109*(1), 186–201.
<https://doi.org/10.1037/0033-295X.109.1.186>

Bibliografia

- Papini, M.R. (2006). Role of surprising nonreward in associative learning. *The Japanese Journal of Animal Psychology*, *56*(1), 35–54.
<https://doi.org/10.2502/janip.56.35>
- Papini, M.R. (2003). Comparative psychology of surprising nonreward. *Brain, Behavior and Evolution*, *62*(2), 83–95.
<https://doi.org/10.1159/000072439>
- Papini, M.R., Fuchs, P.N., & Torres, C. (2015). Behavioral neuroscience of psychological pain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *48*, 53–69.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.11.012>
- Papini, M.R., & Pellegrini, S. (2006). Scaling relative incentive value in consummatory behavior. *Learning and Motivation*, *37*(4), 357–378.
<https://doi.org/10.1016/j.lmot.2006.01.001>
- Papini, M.R., Wood, M., Daniel, A. M., & Norris, J. N. (2006). Reward loss as psychological pain. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, *6*(2), 189–213.
- Papini, M.R. (1997). Role of reinforcement in spaced-trial operant learning in pigeons (*Columba livia*). *Journal of Comparative Psychology*, *111*(3), 275–285. <https://doi.org/10.1037/0735-7036.111.3.275>
- Papini, M.R. (2009). Role of opioid receptors in incentive contrast. *International Journal of Comparative Psychology*, *22*, 170–187.
- Papini, M.R. (2013). Diversity of adjustments to reward downshifts in vertebrates. *International Journal of Comparative Psychology*, *26*(1),

217–220.

Papini, M.R., & Dudley, R.T.T. (1997). Consequences of surprising reward omissions. *Review of General Psychology*, *1*(2), 175–197. <https://doi.org/10.1037/1089-2680.1.2.175>

Papini, M.R., & Ishida, M. (1994). Role of magnitude of reinforcement in spaced-trial instrumental learning in turtles (*Geoclemys reevesii*). *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B*, *47*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1080/14640749408401344>

Papini, M.R., & Ortega, L.A. (2011). *Endogenous opioids, opioid receptors, and incentive processes*. In V. Preedy, R. Watson, C. Martin (Eds). *Handbook of Behavior, Food and Nutrition* (pp. 1011–1019). Springer. https://doi.org/10.1007/978-0-387-92271-3_66

Paré, D., Quirk, G.J., & Ledoux, J.E. (2004). New vistas on amygdala networks in conditioned fear. *Journal of Neurophysiology*, *92*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1152/jn.00153.2004>

Pavlov, I.P. (1927). Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. *Annals of neurosciences*, *17*(3), 136-141. <https://doi.org/10.5214/ans.0972-7531.1017309>

Pecoraro, N.C., Timberlake, W.D., & Tinsley, M. (1999). Incentive downshifts evoke search repertoires in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *25*(2), 153–167. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.25.2.153>

Pecoraro, N., de Jong, H., & Dallman, M.F. (2009). An unexpected

Bibliografia

reduction in sucrose concentration activates the HPA axis on successive post shift days without attenuation by discriminative contextual stimuli. *Physiology & Behavior*, *96*(4–5), 651–661. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.12.018>

Pellegrini, S., & Mustaca, A. (2000). Consummatory successive negative contrast with solid food. *Learning and Motivation*, *31*(2), 200–209. <https://doi.org/10.1006/lmot.2000.1052>

Pellegrini, S., Wood, M., Daniel, A.M., & Papini, M.R. (2005). Opioid receptors modulate recovery from consummatory successive negative contrast. *Behavioural Brain Research*, *164*(2), 239–249. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.06.035>

Pitchers, K.K., Wood, T.R., Skrzyński, C.J., Robinson, T.E., & Sarter, M. (2017). The ability for cocaine and cocaine-associated cues to compete for attention. *Behavioural Brain Research*, *320*, 302–315. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.11.024>

Poulos, C.X., & Cappell, H. (1991). Homeostatic theory of drug tolerance: a general model of physiological adaptation. *Psychological Review*, *98*(3), 390–408. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.98.3.390>

Powell, S.B., Geyer, M.A., Preece, M.A., Pitcher, L.K., Reynolds, G.P., & Swerdlow, N.R. (2003). Dopamine depletion of the nucleus accumbens reverses isolation-induced deficits in prepulse inhibition in rats. *Neuroscience*, *119*(1), 233–240. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00122-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00122-2)

- Reilly, S., & Trifunovic, R. (2003). Gustatory thalamus lesions eliminate successive negative contrast in rats: evidence against a memory deficit. *Behavioral Neuroscience*, *117*(3), 606–615. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.117.3.606>
- Riboni, F.V., & Belzung, C. (2017). Stress and psychiatric disorders: from categorical to dimensional approaches. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *14*, 72–77. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.12.011>
- Riley, E.P., & Dunlap, W.P. (1979). Successive negative contrast as a function of deprivation condition following shifts in sucrose concentration. *The American Journal of Psychology*, *92*(1), 59. <https://doi.org/10.2307/1421479>
- Ross, S., & Schnitzer, S.B. (1963). Further support for a placebo effect in the rat. *Psychological Reports*, *13*(2), 461–462. <https://doi.org/10.2466/pr0.1963.13.2.461>
- Rosselló, F., Muñoz, M.A., Duschek, S., & Montoya, P. (2015). Affective modulation of brain and autonomic responses in patients with fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, *77*(7), 721–732. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000217>
- Rowan, G.A., & Flaherty, C.F. (1987). The effects of morphine in the consummatory contrast paradigm. *Psychopharmacology*, *93*(1), 51–58. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.29.5.861>
- Roy, M., Mailhot, J.P., Gosselin, N., Paquette, S., & Peretz, I. (2009). Modulation of the startle reflex by pleasant and unpleasant

Bibliografía

music. *International Journal of Psychophysiology*, 71(1), 37–42.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.07.010>

Ruetti, E., Justel, N., Mustaca, A.E., & Papini, M.R. (2009). Posttrial corticosterone administration enhances the effects of incentive downshift: exploring the boundaries of this effect. *Behavioral Neuroscience*, 123(1), 137–144. <https://doi.org/10.1037/a0013805>

Ruiz-Padial, E., & Vila, J. (2007). Fearful and sexual pictures not consciously seen modulate the startle reflex in human beings. *Biological Psychiatry*, 61(8), 996–1001. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.046>

Ruiz-Salas, J.C. (*en preparación*). Reward downshift is disrupted in presence of a context previously paired with morphine.

Ruiz-Salas, J.C., & De la Casa, L.G. (2020). Induced Positive Affect Reduces the Magnitude of the Startle Response and Prepulse Inhibition. *Journal of Psychophysiology*, 1-10. <https://doi.org/10.1027/0269-8803/a000261>

Ruiz-Salas, J.C., De la Casa, L.G., & Papini, M.R. (2020). Dimensions of sucrose solutions in the successive negative contrast effect. *Learning and Motivation*, 69, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.lmot.2020.101615>

Russo, A.S., & Parsons, R.G. (2017). Acoustic startle response in rats predicts inter-individual variation in fear extinction. *Neurobiology of Learning and Memory*, 139, 157–164. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.01.008>

Sabin, M., Cardozo, B.L., Nackerud, L., Kaiser, R., & Varese, L. (2003). Factors associated with poor mental health among

guatemalan refugees living in Mexico 20 years after civil conflict. *Journal of the American Medical Association*, 290(5), 635–642.
<https://doi.org/10.1001/jama.290.5.635>

Sahay, M., & Sahay, R. (2014). Hyponatremia: A practical approach. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 18(6), 760–771.
<https://doi.org/10.4103/2230-8210.141320>

Sastre, A., & Reilly, S. (2006). Excitotoxic lesions of the gustatory thalamus eliminate consummatory but not instrumental successive negative contrast in rats. *Behavioural Brain Research*, 170(1), 34–40.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.01.026>

Schmajuk, N.A., Larrauri, J.A., De la Casa, L.G., & Levin, E.D. (2009). Attenuation of auditory startle and prepulse inhibition by unexpected changes in ambient illumination through dopaminergic mechanisms. *Behavioural Brain Research*, 197(2), 251–261.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.08.030>

Schmid, A., Koch, M., & Schnitzler, H.U. (1995). Conditioned pleasure attenuates the startle response in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 64(1), 1–3. <https://doi.org/10.1006/nlme.1995.1037>

Schwarzkopf, S.B., Bruno, J.P., & Mitra, T. (1993). Effects of haloperidol and SCH 23390 on acoustic startle and prepulse inhibition under basal and stimulated conditions. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 17(6), 1023–1036.
[https://doi.org/10.1016/0278-5846\(93\)90028-Q](https://doi.org/10.1016/0278-5846(93)90028-Q)

Bibliografia

- Scully, J.A., Tosi, H., & Banning, K. (2000). Life event checklists: revisiting the social readjustment rating scale after 30 years. *Educational and Psychological Measurement, 60*(6), 864–876. <https://doi.org/10.1177/00131640021970952>
- Shigemura, J., Ursano, R.J., Morganstein, J.C., Kurosawa, M., & Benedek, D.M. (2020). Public responses to the novel 2019 coronavirus (2019-nCoV) in Japan: Mental health consequences and target populations. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 74*(4), 281–282. <https://doi.org/10.1111/pcn.12988>
- Shneidman, E.S. (1993). Commentary: Suicide as psychache. *Journal of Nervous and Mental Disease, 181*(3), 145–147. <https://doi.org/10.1097/00005053-199303000-00001>
- Sirin, S.R., & Rogers-Sirin, L. (2015). *The Educational and Mental Health Needs of Syrian Children*. Migration Policy Institute. <https://doi.org/10.1101/gr.091777.109>
- Solomon, R.L., & Corbit, J.D. (1974). An opponent-process theory of motivation: I. Temporal dynamics of affect. *Psychological Review, 81*(2), 119–145. <https://doi.org/10.1037/h0036128>
- Spyraki, C., Fibiger, H. C., & Phillips, A.G. (1983). Attenuation of heroin reward in rats by disruption of the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology, 79*(2–3), 278–283. <https://doi.org/10.1007/BF00427827>
- Sutherland, J.E., & Conti, L.H. (2011). Restraint stress-induced

reduction in prepulse inhibition in Brown Norway rats: Role of the CRF2 receptor. *Neuropharmacology*, *60*(4), 561–571.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.12.022>

Sutherland, N.S., & Mackintosh, N.J. (1971). *Mechanisms of animal discrimination learning*. Academic Press.

Swerdlow, N., & Geyer, M. (1999). Neurophysiology and neuropharmacology of short lead interval startle modification. In M.A. Dawson, A. Schell, & A.H. Böhmelt (Eds.). *Startle modification. Implications for neuroscience, cognitive science, and clinical science*. (pp. 114–133). Cambridge University Press.

Swerdlow, N.R., Geyer, M.A., & Braff, D.L. (2001). Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology*, *156*(2–3), 194–215.
<https://doi.org/10.1007/s002130100799>

Swerdlow, N.R., Auerbach, P., Monroe, S.M., Hartston, H., Geyer, M.A., & Braff, D.L. (1993). Men are more inhibited than women by weak prepulses. *Biological Psychiatry*, *34*(4), 253–260.
[https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90079-S](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90079-S)

Tinklepaugh, O.L. (1928). An experimental study of representative factors in monkeys. *Journal of Comparative Psychology*, *8*(3), 197–236.
<https://doi.org/10.1037/h0075798>

Tjølsen, A., Rosland, J.H., Berge, O.G., & Hole, K. (1991). The increasing-temperature hot-plate test: An improved test of nociception

Bibliografía

in mice and rats. *Journal of Pharmacological Methods*, 25(3), 241–250.
[https://doi.org/10.1016/0160-5402\(91\)90014-V](https://doi.org/10.1016/0160-5402(91)90014-V)

Toates, F. (1997). The interaction of cognitive and stimulus-response processes in the control of behaviour. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 22(1), 59–83. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(97\)00022-5](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(97)00022-5)

Torres, C., Cándido, A., Escarabajal, M.D., De La Torre, L., Maldonado, A., Tobeña, A., & Fernández-Teruel, A. (2005). Successive negative contrast in one-way avoidance learning in female roman rats. *Physiology and Behavior*, 85(4), 377–382. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.02.023>

Torres, C., & Papini, M.R. (2017). *Incentive relativity*. In J. Vonk & T.K. Shackelford (Eds.). *Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior*. Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-47829-6_1079-1

Torres, C., & Papini, M.R. (2016). *Emotional self-medication and addiction*. In V. R. Preedy (Ed.), *Neuropathology of drug addiction and substance misuse* (pp. 71-81). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800213-1.00007-9>

Vera-Villaruel, P. (2020). Psicología y covid-19: un análisis desde los procesos psicológicos básicos. *Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology*, 14, 10–18. <https://doi.org/10.7714/CNPS/14.1.201>

Vico, C., Guerra, P., Robles, H., Vila, J., & Anllo-Vento, L. (2010).

Affective processing of loved faces: Contributions from peripheral and central electrophysiology. *Neuropsychologia*, *48*(10), 2894–2902. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.05.031>

Vrana, S.R., Spence, E.L., & Lang, P.J. (1988a). The Startle Probe Response: A New Measure of Emotion? *Journal of Abnormal Psychology*, *97*(4), 487–491. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.97.4.487>

Waldron, F.A., Wiegmann, D.D., & Wiegmann, D.A. (2005). Negative incentive contrast induces economic choice behavior in bumble bees. *International Journal of Comparative Psychology*, *18*, 358–371.

Wang, L., Gillis-Smith, S., Peng, Y., Zhang, J., Chen, X., Salzman, C. D., Ryba, N.J.P., & Zuker, C.S. (2018). The coding of valence and identity in the mammalian taste system. *Nature*, *558*(7708), 127–131. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0165-4>

Weber, E.H. (1996). *E.H. Weber on the Tactile Senses* (2nd ed.) (H.E. Ross & D.J. Murray, Eds.). Taylor & Francis. <https://doi.org/10.4324/9781315782089>

Wiegmann, D.D., & Smith, B.H. (2009). Incentive relativity and the specificity of reward expectations in honey bees. *International Journal of Comparative Psychology*, *22*, 141–152.

Xiao, C. (2020). A novel approach of consultation on 2019 novel coronavirus (COVID-19)-related psychological and mental problems: Structured letter therapy. *Psychiatry Investigation*, *17*(2), 175–176. <https://doi.org/10.30773/pi.2020.0047>

Bibliografia

Zhang, M., & Li, M. (2016). Behavioral and pharmacological validation of an integrated fear-potentiated startle and prepulse inhibition paradigm. *Behavioural Brain Research*, *307*, 176–185. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.04.006>

Anexos



Publicaciones aportadas

En este anexo presentamos copia de cada una de las publicaciones que componen esta tesis doctoral:

1. Ruiz-Salas, J.C., De la Casa, L.G., & Papini, M.R. (2020). Dimensions of sucrose solutions in the successive negative contrast effect. *Learning and Motivation*, 69, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.lmot.2020.101615>

2. Ruiz-Salas, J.C., & De la Casa, L.G. (2020). Induced Positive Affect Reduces the Magnitude of the Startle Response and Prepulse Inhibition. *Journal of Psychophysiology*, 1-10. <https://doi.org/10.1027/0269-8803/a000261>

Publicaciones aportadas

3. Ruiz-Salas, J.C. & Mena, A. (2020). Frustración y Expectativas no cumplidas. Estudios sobre Contraste Consumatorio. En L.G. De la Casa (coord.): Psicología Comparada y Neurociencia: tradición e innovación (págs. 133-174). Sevilla: Editorial de la Universidad de Sevilla.

De igual forma, presentamos el manuscrito de la investigación sobre la implicación de factores emocionales sobre el CSNc que aún está en fase de preparación.

4. Ruiz-Salas, J.C. (*en preparación*). Reward downshift is disrupted in presence of a context previously paired with morphine.

**A.1. Dimensions of sucrose solutions in
the successive negative contrast
effect**

Dimensions of sucrose solutions in the successive negative contrast effect

Juan Carlos Ruiz-Salas¹, L. Gonzalo De la Casa¹, and Mauricio R. Papini²

¹ Department of Experimental Psychology, University of Seville, Spain

² Department of Psychology, Texas Christian University, USA

Corresponding author:

Mauricio R. Papini

m.papini@tcu.edu

Abstract

The consummatory successive negative contrast (cSNC) task typically involves administering food-deprived rats 10 daily 5-min sessions of access to 32% sucrose (preshift) followed by a few sessions in which the concentration is reduced to 4% sucrose (postshift). Such sucrose downshift leads to transient suppression of consummatory behavior. Reward downshifts were used to determine whether food-deprived rats treat sucrose solutions as food, because sweetness is a proxy for its caloric/hedonic content, or as water, because a solution has hydration content. In Experiment 1, a cSNC effect was obtained in food-deprived animals, but not in water-deprived animals. This suggested that food deprivation focused attention on the feeding dimension of sucrose, whereas water deprivation focused attention on the drinking dimension of sucrose. Sucrose downshift results in a greater caloric/hedonic change than in hydration content because both concentrations continue to provide fluid. Experiments 2 and 3 offered pre-session access to rewards either before preshift or before postshift sessions, respectively. Consistent with this attentional view, pre-session access to water (which should focus attention on the feeding dimension), but not to food (which should focus attention on the drinking dimension), suppressed consummatory behavior after a sucrose downshift. Pre-session access to food, like water deprivation, enhanced the hydration properties of the sucrose solution at the expense of its caloric/hedonic properties. These results are consistent with an attentional hypothesis according to which the internal state, manipulated via deprivation or pre-session reward access, determines which dimension of the sucrose reward would control consummatory behavior.

Keywords: consummatory successive negative contrast; sucrose solutions; caloric/hedonic; hydration; sucrose reward.

Consummatory successive negative contrast (cSNC) involves a reward downshift from a large to a small sucrose concentration that suppresses consummatory behavior relative to an unshifted condition always exposed to the small concentration (Flaherty, 1996). Typical concentration values are 32% sucrose for the large reward and 4% sucrose for the small reward. The cSNC effect depends on external and internal factors. A prime external factor is the size of the reward disparity: the larger the disparity, the stronger the behavioral suppression (Papini & Pellegrini, 2006). In addition, manipulations of the deprivation state, either by food restriction or pre-session access to food, also affect the level of behavioral suppression (Cuenya et al., 2015). Experiments manipulating internal conditions are generally consistent with an incentive learning process (e.g., Balleine, & Dickinson, 1998; Dickinson & Dawson, 1989; according to which primary motivational states gain control of performance and, consequently, the value of the sucrose solution will depend not only on its concentration (external factor), but also on the level of deprivation (internal factor).

A potential problem with the experiments reported by Cuenya et al. (2015) in which animals had access to food before the consummatory session lies in the different quality of the pre-session and session rewards: solid food vs. sucrose solution. These two rewards share caloric value, but differ in terms of their sensory properties and the consummatory behaviors required to ingest them. Solid food pellets require chewing and provide taste and olfactory stimulation. Pellets can also provide tactual stimulation in the mouth and in forepaws if the animal handles it as rats sometimes do (e.g., Timberlake & Lucas, 1989). Unlike pellets, sucrose solutions are liquid, require licking responses, and stimulate almost exclusively taste receptors for sweetness (e.g., Lee & Owyang, 2017).

Despite these differences in reward quality, Cuenya et al.'s (2015) experiments detected incentive effects when administering pre-session food during either pre-shift or post-shift sessions in the cSNC task. One possible explanation invokes the complex composition of sucrose solutions (see Figure 1). On the one hand, its caloric/hedonic element is connected to the feeding behavior system. Thus, food deprivation or pre-session food administration would connect to this "feeding dimension" of sucrose solutions. On the other hand, the hydration element in sucrose solutions is linked to the drinking behavior system. In Cuenya et al.'s (2015) experiments, this "drinking dimension" was not engaged because animals were not deprived of water or given access pre-session water. The view that rewards can appeal to different behavioral dimensions depending on internal factors is consistent with the results of experiments manipulating deprivation states. For example, in a latent inhibition paradigm, stimulus pre-exposure while the animal is food deprived retards subsequent conditioning of the stimulus paired with food, but pre-exposure while water deprived retards subsequent conditioning of the stimulus paired with saline solution (Killcross & Balleine, 1996).

Figure 1 about here

An attentional mechanism could account for these effects. When food deprived, the feeding dimension of the sucrose solution (the caloric/hedonic element) becomes more salient than the drinking dimension (the hydration element) and therefore the sucrose downshift leads to a cSNC effect, since in the post-shift trials the expectation on the caloric/hedonic element is confronted with the reduced actual value and, hence, consumption is reduced. Similarly, pre-session food administration taps on the feeding dimension of sucrose, thus lowering the salience of the feeding dimension and reducing

the cSNC effect. If this is correct, then water deprivation and pre-session water should lead to counterintuitive predictions. This is because while the concentration of sucrose is downshifted, the availability of sucrose as a fluid is not changed from pre-shift to post-shift sessions. As a result, water deprivation should eliminate or reduce the cSNC effect by switching attention to the drinking dimension of sucrose at the expense of the feeding dimension. Such attentional switch could be conceptualized in terms of the overshadowing of one dimension by the other (e.g., Sutherland & Mackintosh, 1971). Conversely, pre-session access to water should reduce attention to the drinking dimension of sucrose, therefore making the reward downshift relatively more salient and enhancing the cSNC effect. These interactions are represented in Figure 1 in terms of blunted arrows connecting the two dimensions of sucrose.

The following three experiments tested these predictions by implementing selective deprivation for food, water, or water+food (Experiment 1); by providing food, water, or water+food during before pre-shift sessions (Experiment 2); and by providing similar pre-session rewards before post-shift sessions (Experiment 3).

Experiment 1

Experiment 1 sought to assess the role of food (FD), water (WD), and water+food (WFD) deprivation on cSNC using a factorial design with Contrast (Downshifted, Unshifted) and Deprivation (FD, WD, WFD) as factors. Downshifted groups received a 32-to-4% sucrose devaluation (32 for short) whereas unshifted groups always received access to 4% sucrose (4 for short). We anticipated a significant cSNC effect in Group FD/32 compared to Group FD/4 because food deprivation should enhance attention to the feeding dimension of the 32% sucrose reward, thus increasing the salience of the 32-to-4% sucrose downshift. Animals in Groups WD/32 and WD/4 should preferentially attend to the drinking dimension of the sucrose solution, which

should overshadow the feeding dimension. Importantly, since access to the solution does not change from preshift to postshift (only the sucrose concentration changes), water deprivation should reduce the cSNC effect. Group WFD was expected to be intermediate between the other two.

Method

Subjects. Thirty-two male Wistar rats, bred at the University of Seville, served as subjects. The mean ad lib weight was 375 g (range: 280-518 g). Animals were individually housed and maintained on a 12:12 h light:dark cycle (lights on at 06:00 h). All behavioural testing was conducted during the light period of the cycle. Four days before the start of the experiment, each rat was handled 5 min daily. The day before the start of the experiment, the ad lib weight of each rat was registered and the correspondent deprivation regime was initiated. For animals in the FD condition, food access throughout the experiment was reduced to 30 min per day, but water was continuously available. For rats in the WD condition, water was available 30 min per day, they had ad lib access to food. For animals in the WFD condition, both water and food were available 30 min per day. Periods of food and/or water availability were scheduled 20 min after each session. All the procedures described in this article were conducted in accordance with the guidelines established by Directive 86/609/CEE of the European Community Council and the Spanish R.D. 223/1988.

Apparatus. Four standard operant-conditioning chambers (32 cm wide, 25 cm long, 33 cm high) each enclosed in a sound-attenuating cubicle were used in this experiment. The front and back walls were made of methacrylate, whereas the two lateral walls were made of aluminum. The floor consisted of stainless steel rods, 2 mm in diameter, spaced 10 mm apart (center to center). One of the lateral walls contained a feeder cup (6 cm wide, 5 cm high, 4 cm long) located 5 cm above the floor and in the

center of the wall. The bottle with a sipper tube (MED mod. ENV-250BT) containing the sucrose solution was inserted through a hole (1 cm in diameter) in this feeder cup. Solutions were prepared w/v by dissolving 4 g or 32 g of sucrose for every liter of tap water for 4% and 32% solutions, respectively. Session length was measured with a manual stopwatch (Amarell Electronic Timer-Clock, Germany). Consumption was calculated on each session by weighting the bottles before and after fluid presentation to the nearest 0.05 g using a compact scale (Gram precision, serie STB-2K).

Procedure. Sessions 1-10 were preshift sessions in the cSNC task. Half the animals received 5 min of access to 4% sucrose and the other half to 32% sucrose. On session 11-13, all animals received 5 min of access to 4% sucrose. Thus, for half the animals this involved a 32-to-4% sucrose downshift, whereas for the other half the concentration did not change across sessions and it was always 4% sucrose.

The dependent variables were the amount of sucrose consumed (ml) during cSNC sessions and a suppression ratio (SR) computed according to the following formula: $SR = \text{Mean consumption on postshift sessions 11-13} / (\text{Mean consumption on postshift sessions 11-13} + \text{Mean consumption on preshift sessions 8-10})$. SRs below 0.5 reflect a reduction of consumption in postshift sessions 11-13 relative to preshift sessions 8-10, whereas a SR close to 0.5 implies no change from preshift to postshift sessions.

Results

Figure 2 depicts sucrose consumption as a function of concentration (32%, 4%) for animals in Groups FD (top panel), WD (middle panel), and WFD (bottom panel). A Contrast (32%, 4%) by Deprivation (FD, WD, WFD) by Session (1-10) analysis (in all the analyses, Session was a repeated-measure factor) indicated significant Contrast by Session, $F(9, 378) = 2.15, p < 0.03, h^2 = .05$, and Contrast by Deprivation interactions,

$F(2, 42) = 4.57, p < 0.02, h^2 = 0.18$. The main effects of Contrast and Session were also significant, $F_s > 14.65, p_s < 0.001, h^2_s > 0.26$. Other effects were nonsignificant, $F_s < 2.21, p_s > 0.08$. Pairwise LSD comparisons revealed that the Contrast by Session interaction was caused by a significantly higher consumption of 32% sucrose than 4% sucrose on sessions 3-6 and 8-10, $p_s < 0.03$. Pairwise LSD tests indicated that the Contrast by Deprivation interaction was related to reward-magnitude effects. Animals in the 32% sucrose condition drank more than those in the 4% sucrose condition in Group FD, $p < 0.001$, but not in Groups WD and WFD, $p_s > 0.33$.

Figure 2 about here

A Contrast (32%, 4%) by Deprivation (FD, WD, WFD) by Session (11-13) analysis was used to assess consummatory behavior during postshift sessions. The analysis indicated significant main effects of Session, $F(2, 84) = 12.85, p < 0.001, h^2 = 0.23$, and Deprivation, $F(2, 42) = 4.36, p < 0.05, h^2 = 0.17$. The Session by Deprivation interaction was also significant $F(4, 84) = 3.95, p < 0.01, h^2 = 0.16$. Other effects and interactions were nonsignificant, $F_s < 2.79, p_s > 0.09, h^2_s < 0.07$. Pairwise LSD comparisons revealed that over the three postshift sessions, Group FD differed significantly from Group WD, $p < 0.02$, and from Group WFD, $p < 0.03$. Groups WD and WFD did not differ, $p > 0.79$.

Because there were significant differences in consumption as a function of deprivation during preshift sessions, we computed SRs as described above. Table 1 (upper section) presents the SRs for each group in Experiment 1. A reduction of consumption in the downshifted condition relative to the unshifted condition (indicative of a cSNC effect) was greatest in Group FD, intermediate for Group WFD, and smallest

for Groups WD. A Contrast by Deprivation analysis of SRs revealed significant main effects of Contrast, Deprivation, and their interaction, $F_s > 5.74$, $p_s < 0.01$, $h^2_s > 0.22$. The main effect of Contrast was due to an overall reduction in consumption in postshift compared to preshift sessions, as evidenced for the lower SR in the 32-to-4% sucrose downshift animals compared to the 4% sucrose unshifted animals: overall means (\pm SEMs) were 0.39 (\pm 0.20) and 0.50 (\pm 0.13), respectively. Pairwise LSD comparisons showed that the main effect of deprivation was caused by a higher SR in Group WD than in Groups FD and WFD, $p_s < 0.03$. To identify the source of the Contrast by Deprivation interaction, pairwise LSD comparisons indicated that significant cSNC effects were observed between Groups 32/FD and 4/FD, $p < 0.001$, and between Groups 32/WFD and 4/WFD, $p < 0.02$, but not between Groups 32/WD and 4/WD, $p > 0.46$.

Table 1 about here

These results replicated the presence of a cSNC effect in food deprived animals, but not in animals deprived of water. Animals that were deprived of food and water exhibited an intermediate degree of consummatory suppression. These results are consistent with the attentional hypothesis outlined in the introduction. Accordingly, water deprivation resulted in an overshadowing of the feeding dimension (caloric/hedonic content) of the sucrose solution by enhancing the drinking dimension (hydration value) of the solution. Such attentional shift from the sweetness to the fluid dimension of sucrose reduced the behavioral effects of the 32-to-4% sucrose downshift in water-deprived animals by activating drinking. The downshift involved sucrose concentration, but the solutions were similar in terms of their hydration value.

Experiment 2

The aim of this experiment was to evaluate the effects of pre-session access to food (F), water (W), or water+food (WF) on a reward downshift task. An additional control received no pre-session access to food or water (NoWF). Pre-session access to the reward (a procedure used before in the cSNC task by Cuenya et al., 2015) was scheduled only during pre-shift sessions. All animals were deprived of food and water throughout the experiment. No pre-session feedings were scheduled before post-shift sessions. In Experiment 2, all animals received the reward devaluation treatment, a 32-to-4% sucrose downshift.

Based on the results of Experiment 1, we anticipated that pre-session access to food would reduce the suppressive effects of reward downshift because attention would shift to the drinking dimension of the sucrose solution, which is not changing from pre-shift to post-shift. The suppressive effect of reward downshift was expected to be most prominent in animals that were not exposed to pre-session rewards and in animals that received water before each pre-shift session. In these animals, attention should be focused on the feeding dimension (caloric/hedonic) of the sucrose solutions, which does change from pre-shift to post-shift sessions.

Method

Subjects and apparatus. Thirty-two male Wistar rats bred at the University of Seville, Spain, served as subjects (mean ad lib weight: 379 g, range: 298-533 g). All animals were water and food deprived during the entire duration of the experiment by providing access to food and water 30 min per day. For pre-shift sessions they received 30 min of food (Group F), water (Group W), or water and food (Group WF) on the pre-feeding session or 20 min after the session (Group NoWF). Additionally, animals in Groups F and W received 30 additional min of water or food, respectively, 20 min after each session. For the post-shift sessions the animals received the correspondent 30 min

of food and water 20 min after each session. Other conditions and the apparatus were as described in Experiment 1.

Procedure. cSNC training was implemented as described in Experiment 1, with the following exception. In Experiment 2, animals in the F, W, and WF conditions received 30 min of access to food, water, water+food, respectively, before each preshift session while in their home cage. Animals in Group NoWF received neither food nor water before the preshift sessions. None of the animals received food or water before postshift sessions. Animals that did not receive presession food or water (i.e., Group NoWF and all animals in postshift sessions) were given additional food and water 20 min after each session and for a 30-min period. All other procedural details were as described in Experiment 1.

Results

Figure 3 shows sucrose consumption in each group and session. A Group by Session (1-10) analysis indicated significant effects of Session and Group, $F_s > 5.18$, $p_s < 0.05$, $h^2_s > 0.36$. The main effect of Session reflects an increase of consumption across sessions. Pairwise LSD comparisons across groups indicated that Group WF consumed less sucrose than Groups F, W, and NoWF, $p_s < 0.05$. The mean (SEM) consumption (ml) for these four groups was: 3.62 (± 0.48), 5.23 (± 0.53), and 5.94 (± 0.47), and 6.15 (± 0.53), respectively.

Figure 3 about here

A Group by Session (11-13) analysis was used to assess consummatory behavior during postshift sessions. The analysis indicated significant main effects of Session and Group, $F_s > 4.53$, $p_s < 0.05$, $h^2_s > 0.139$. The main effect of Session reflects an increase

of consumption across sessions in Groups F and W. Pairwise LSD comparisons revealed differences in consumption between all groups, $ps < 0.05$. From highest to lowest consumption (ml), the means (\pm SEM) values were 7.90 (\pm 0.59) for Group F, 6.07 (\pm 0.48) for Group NoWF, 3.65 (\pm 0.35) for Group W, and 1.98 (\pm 0.23) for Group WF.

As in Experiment 1, because of preshift differences in consumption across groups, the results were also analyzed in terms of SRs. As can be seen in Table 1 (middle section), consummatory suppression was absent in animals that received 30 min of pre-session access to food (Group F), it was intermediate in animals that received neither water nor food (Group NoWF), and it was strongest in animals that received water or water+food (Groups W and WF). An analysis of SRs across groups revealed a significant difference, $F(3, 28) = 22.28, p < 0.01, h^2 = 0.71$. Pairwise LSD tests indicated that Group F was significantly different from all the other groups, $ps < 0.05$. In addition, Group NoWF was also different from Group W and WF, $ps < 0.05$.

These results are consistent with the results of Experiment 1. In Experiment 2, animals that received pre-session food (Groups F and WF), for which the drinking dimension of sucrose would have been enhanced, showed reward downshift effects that were either reduced or absent. These results were consistent with the attentional hypothesis according to which water deprivation or pre-session access to food overshadowed the caloric/hedonic properties of the sucrose solution in favor of the fluid dimension.

Experiment 3

Experiment 3 was based on the same rationale used in Experiment 2, except that pre-session food or water was provided only during postshift sessions. Animals received access to food (F), water (W), or water+food (WF) during 30 min before each postshift

session. An additional control received no pre-session access to either food or water (NoWF). No rewards were administered before pre-shift sessions. All groups received the reward devaluation treatment (32-to-4% sucrose) and were food and water deprived during the entire experiment.

Additionally, in this experiment the amount of food and/or water consumed during pre-session feedings was registered to evaluate possible group differences in consumption. There is evidence that food deprivation affects water intake and vice versa with water deprivation and food intake (e.g., Bolles, 1961). Such interactions could affect the deprivation state of animals across pre- and post-shift sessions.

We expected similar results to those obtained in Experiment 2. Animals receiving pre-session water or water+food would show strong suppression of consummatory behavior during reward downshift, whereas the suppressive effects of reward downshift would be disrupted in animals receiving food or neither water nor food.

Method

Subjects and apparatus. Thirty-two male Wistar rats bred at the University of Seville, Spain, were used (mean ad lib weight: 423 g, range: 446-478 g). All animals were water and food deprived. Specifically, during the pre-shift sessions all animals received 30 min of daily access to water and food 20 min after each session. For the post-shift trials they received 30 min of daily access to food (Group F) or to water during post-shift pre-feeding session (Group W). In addition, the animals in F and W groups received additional 30 min of water or food, respectively, 20 min after each post-shift session. Rats in WF Group received 30 min of access to water and food during post-shift pre-feeding session. Finally, Group NoWF received 30 min of water and food 20 min after each post-shift session.

Procedure. cSNC training was implemented as described for groups that received a 32-to-4% sucrose downshift in Experiment 2, except that animals in Groups F, W, and WF received 30 min of access to food, water, or water+food, respectively, before each postshift session in their home cages (rather than before preshift sessions, as in Experiment 2). Animals in Groups NoWF received neither food nor water before postshift sessions. None animals received food or water before preshift sessions. The amount of food and/or water consumed during prefeeding periods was measured. Other procedural details were as described in Experiment 1.

Results

Mean (\pm SEM) consumption of food and water over postshift sessions was the following. For Group F: 5.41 g (\pm 0.46 g) of food; for Group W: 6.88 ml (\pm 0.99 ml) of water; and for Group WF: 6.03 g (\pm 0.53 g) of food and 10.60 ml (\pm 1.28 ml) of water. A one-way analysis of food consumption in Groups F and WF yielded no evidence of a difference, $F < 1$. However, Group W drank significantly less water than Group WF, $F(1, 11) = 5.27, p < 0.05, h^2 = 0.35$.

Figure 4 shows sucrose consumption across sessions for all groups. A Group by Session (1-10) analysis of preshift behavior indicated a significant main effect of Session, $F(9, 180) = 11.97, p < 0.001, h^2 = 0.374$. This effect reflects the increase in consumption across sessions. Neither the main effect of Group nor the Group by Session interaction was significant, $F_s < 1$.

Figure 4 about here

A Group by Session (11-13) analysis of postshift performance indicated significant main effects of Session, $F(2, 40) = 11.81, p < 0.01, h^2 = 0.37$, and Group,

$F(3, 20) = 4.45, p < 0.05, h^2 = 0.40$. The 2-way interaction was nonsignificant, $F < 1$. The main effect of Session reflects the overall increase of consumption across sessions. Pairwise LSD comparisons revealed that the effect of Group was due to higher consumption in Group F than in Groups W and WF, $ps < 0.005$, but none of the other comparisons yielded significant differences, $ps > 0.09$. The mean (\pm SEM) sucrose consumption (ml) was 7.62 (\pm 0.44) for Group F, 4.84 (\pm 0.45) for Group W, and 6.24 (\pm 0.72) for Group WF.

Despite the absence of group differences in preshift performance, but for consistency with previous experiments, we computed SRs as described in Experiment 1. As shown in Table 1 (bottom section), SRs were lowest for Groups W and WF. A one-way analysis of SRs revealed a significant difference, $F(3, 20) = 3.28, p < 0.05, h^2 = 0.33$. Pairwise LSD comparisons revealed that the SR for Group F was higher than for Groups W and WF, $ps < 0.05$. Group NoWF was also higher than Group W, $p = 0.05$. Other comparisons were not significant. All together, these results are consistent with the attentional hypothesis according to which pre-session access to food shifts attention to the fluid dimension of sucrose solutions, thus reducing the effects of sucrose downshifts.

General Discussion

The results of the three experiments were consistent with an attentional hypothesis according to which the internal state at the time of sucrose consumption determines the reward dimension controlling behavior. In the consummatory situation used in these experiments, the sucrose reward has at least two dimensions. One dimension of sucrose is related to its caloric/hedonic properties that stimulates feeding and is assessed via sweetness. The other dimension of sucrose relates to its hydration property and it stimulates drinking. In the reward downshift situation, sucrose

concentration changes from preshift to postshift sessions. Therefore, if the animal is attending to the feeding dimension of sucrose, it should respond to the downshift by suppressing consummatory behavior. However, a change in sucrose concentration has less drastic effects on the fluid properties of the solution. Therefore, if animals are attending to the drinking dimension of sucrose, then they should continue consuming through the downshift. Consistent with this analysis, the suppressive effects of reward downshift were present in food-deprived animals (Experiment 1) and in animals that had received pre-session access to water during preshift (Experiment 2) or postshift sessions (Experiment 3). Unlike in these animals, those that were either water deprived (Experiment 1) or receiving access to water before preshift (Experiment 2) or postshift sessions (Experiment 3) were not affected by the sucrose downshift. These animals continued drinking as if nothing would have changed. Animals that were either deprived or exposed to pre-session water and food behavior either in an intermediate fashion (Experiment 1) or their behavior was similar to animals receiving pre-session access to water (Experiments 2-3).

The attentional view developed above provides a mechanism for fast tuning between behavior and the caloric requirements derived from food deprivation. As far as we know, the effects of restrictions on access to water were never manipulated in experiments involving consummatory reward downshifts (see Flaherty, 1996). Instead, most experiments dealing with the effects of motivational factors on cSNC manipulated the level of food deprivation (e.g., Brazier & Dachowski, 1991; Cuenya et al., 2015; Flaherty & Kelly, 1973). The sSNC effect either appeared regardless of the level of food deprivation (Brazier & Dachowski, 1991; Flaherty & Lagen, 1975) or persisted for more sessions in free-fed animals than in food-deprived animals (Dachowski & Brazier, 1991; Riley & Dunlap, 1979). Riley and Dunlap (1979) suggested that sucrose

has two rewarding properties, namely, a caloric value and a hedonic value derived from sweetness. In the typical cSNC procedure, with a downshift from a high to a low sucrose concentration, the hedonic value related to the sweet taste may be responsible for the initial suppression of consummatory behavior, but the caloric value may regulate the recovery from the downshift. Thus, a free-fed animal is less motivated to gain caloric value and thus recovers slowly, whereas a food-deprived animal recovers faster because of its caloric needs. Consistent with this, insulin administration, which increases sucrose need, eliminates the cSNC effect (Flaherty, McCurdy, Becker, & D'Alessio, 1983).

We argue that insulin administration, like water deprivation, enhance attention to the appropriate dimension of sucrose solution, whether its sweetness or its fluid content, thus permitting a rapid response to the available resources. In the typical cSNC task with food-deprived animals, the sucrose solution is processed much like solid food in other appetitive conditioning situations. In fact, it is difficult to imagine a situation yielding a cSNC effect in water-deprived rats using water as a reward. Would, for example, a downshift in water access (e.g., by an unexpected reduction in drinking time) lead to licking suppression in water-deprived rats?

References

- Balleine, B. W., & Dickinson, A. (1998) Goal-directed instrumental action: Contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology*, *37*, 407–19.
- Bolles, R.C. (1961). The interaction of hunger and thirst in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *54*, 580-584.
<http://dx.doi.org/10.1037/h0044595>
- Brazier, M.M., & Dachowski, L. (1991). Consummatory Contrast Effects in Nondeprived Rats Following Shifts in Sucrose Concentration. *Psychological Record*, *41*, 125-132. <https://doi.org/10.1007/BF03395098>
- Cuenya, L., Annicchiarico, I., Serafini, M., Glueck, A.C., Mustaca, A.E., & Papini, M.R. (2015). Effects of shifts in food deprivation on consummatory successive negative contrast. *Learning and Motivation*, *52*, 11-21.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lmot.2015.08.002>
- Dickinson, A., & Dawson, G. (1989) Incentive learning and the motivational control of instrumental performance. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *41B*, 99–112
- Flaherty, C.F. (1996). *Incentive relativity*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Flaherty, C.F., & Kelly, J. (1973). Effect of deprivation state on successive negative contrast. *Bulletin of the Psychonomic Society*, *1*, 365–367.
<https://doi.org/10.3758/BF03334374>
- Flaherty, C.F., & Largent, J. (1975). Within-subjects positive and negative contrast effects in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *88*, 653–664. <https://doi.org/10.1037/h0076416>

- Flaherty, C.F., McCurdy, M.L., Becker, H.C., & D'Alessio, J.D. (1983). Incentive relativity effects reduced by exogenous insulin. *Physiology & Behavior*, *30*, 639–642. [http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384\(83\)90234-2](http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384(83)90234-2)
- Killcross, S., & Balleine, B. (1996). Role of primary motivation in stimulus preexposure effects. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *22*, 32-42. <http://dx.doi.org/10.1037/0097-7403.22.1.32>
- Lee, A.A., & Owyang, C. (2017). Sugars, sweet taste receptors, and brain responses. *Nutrients*, *9*, 653. <https://doi.org/10.3390/nu9070653>
- Papini, M.R., & Pellegrini, S. (2006). Scaling relative incentive value in Consummatory behavior. *Learning and Motivation*, *37*, 357–378. <https://doi.org/10.3758/BF03334374>
- Riley, E.P., & Dunlap, W.P. (1979). Successive negative contrast as a function of deprivation condition following shifts in sucrose concentration. *American Journal of Psychology*, *92*, 59–70. <https://doi.org/10.2307/1421479>
- Sutherland, N.S., & Mackintosh, N.J. (1971). *Mechanisms of animal discrimination learning*. New York: Academic Press
- Timberlake, W., & Lucas, G. A. (1989). Behavior systems and learning: From misbehavior to general principles. In S.B. Klein, R.R. Mowrer, & R.W. Mowrer (Eds.), *Contemporary learning theories. Vol. II: Instrumental conditioning theory and the impact of biological constraints on learning* (pp. 237-275). Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Acknowledgements.

This research was supported by PSI2015-64965-P (MINECO/FEDER) grant.

Figure Legends

Figure 1. Representation of sucrose dimensions and its relationship with deprivation and the feeding behavior system.

Figure 2. Mean sucrose consumption (ml.) as a function of concentration (32%, 4%) for animals in Groups Food Deprived (FD) (top panel), Water Deprived (WD) (middle panel), and Water+Food Deprived (WFD) (bottom panel).

Figure 3. Mean sucrose consumption (ml.) as a function of pre-session access to food (F), water (W), water+food (WF) or no access to food or water (NoWF) during pre-shift sessions. In this experiment all animals received a 32-to-4% sucrose downshift.

Figure 4. Mean sucrose consumption (ml.) as a function of pre-session access to food (F), water (W), water+food (WF) or no access to food or water (NoWF) during post-shift sessions. In this experiment all animals received a 32-to-4% sucrose downshift.

	32-to-4% sucrose	4% sucrose
Experiment 1		
FD	0.31 (0.03)	0.54 (0.02)
WD	0.48 (0.02)	0.51 (0.03)
WFD	0.40 (0.02)	0.48 (0.02)
Experiment 2		
F	0.54 (0.03)	
W	0.31 (0.02)	
WF	0.31 (0.03)	
NoWF	0.42 (0.02)	
Experiment 3		
F	0.48 (0.01)	
W	0.36 (0.03)	
WF	0.38 (0.04)	
NoWF	0.46 (0.04)	

Table 1. Mean (SEM) Suppression Ratio (SR) for each group and experiment.

SRs were computed by dividing mean consumption (ml) from sessions 11-13 (postshift) by the sum of means for sessions 11-13 (postshift) plus sessions 8-10 (preshift). See text for details.

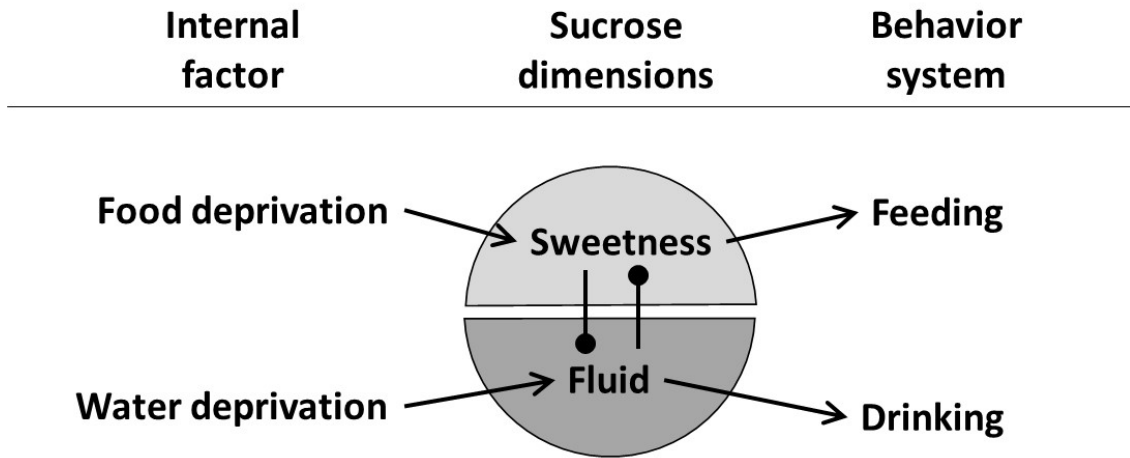


Figure 1.

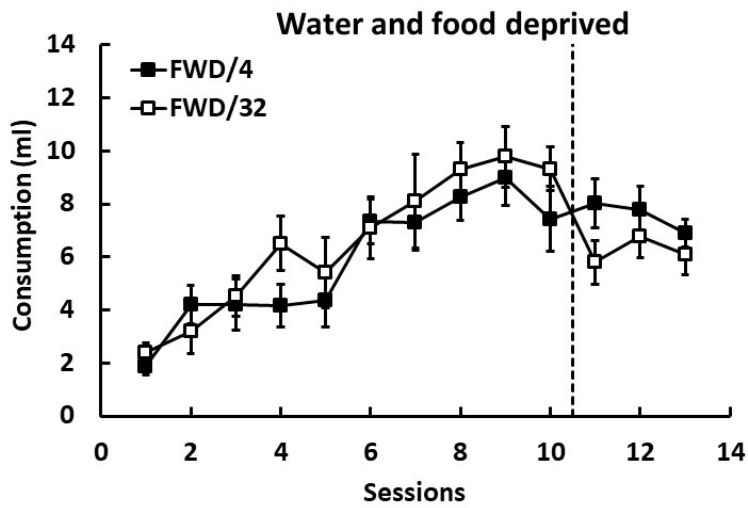
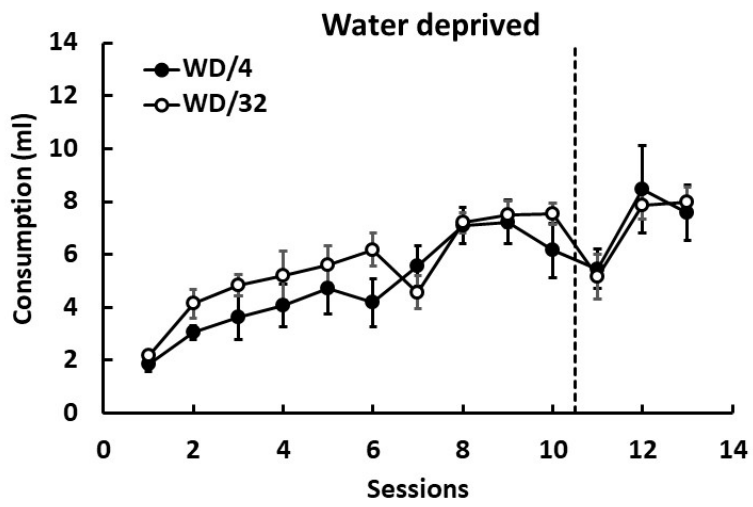
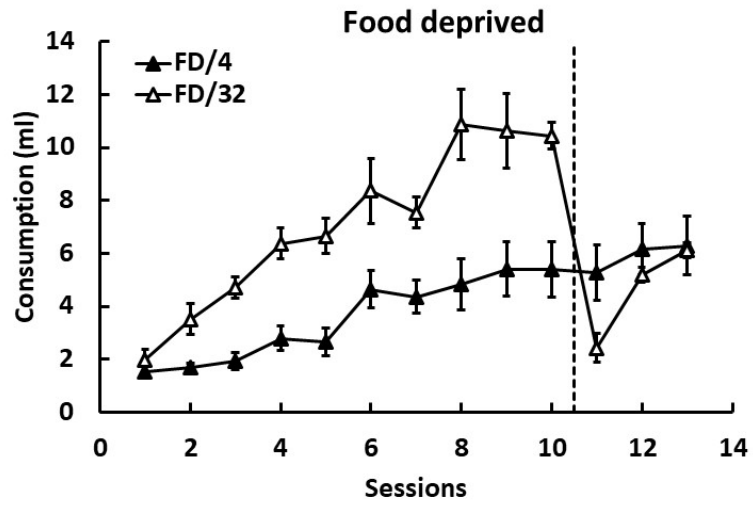


Figure 2.

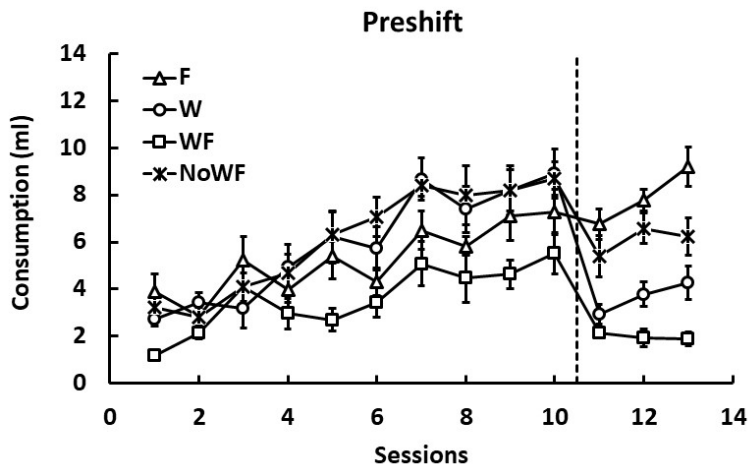


Figure 3.

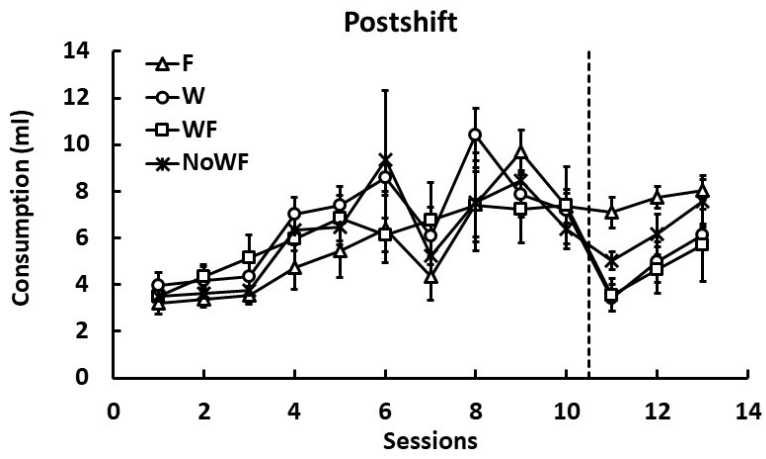


Figure 4.

**A.2. Induced Positive Affect Reduces the
Magnitude of the Startle Response
and Prepulse Inhibition**

**Induced Positive Affect Reduces the Magnitude of the Startle
Response and Prepulse Inhibition**

Juan C. Ruiz-Salas and Luis G. De la Casa

Dpt. Experimental Psychology

Seville University (Spain)

Corresponding author:

Luis G. De la Casa

Dpt. Psicología Experimental

C/ Camilo José Cela, s/n

41018 Sevilla (Spain)

Tel. +34 954557682

Fax: +34 954551784

E-mail: delacasa@us.es

Abstract

The startle response is a reflex that represents a form of adaptation to environmental changes potentially relevant to survival. Startle magnitude can change depending on a number of factors such as the affective state of the organism during the presentation of the startle-inducing stimulus, or the so-called Prepulse Inhibition (PPI) that occurs when the startling stimulus (or Pulse) is preceded by a low intensity stimulus (or Prepulse). This paper describes an experiment designed to analyze the impact of an induced positive affect on the magnitude of the startle response and PPI in adult humans. Specifically, each participant received alternating exposures to a picture of a face of a loved person (positive affect condition) or to a picture of a face of an unknown person (control condition) while the startle response and PPI were recorded. The results showed a decrease in both the magnitude of the startle response and percent PPI on the positive affect trials when compared with the control trials. These results are interpreted from psychophysiological and psychological perspectives considering the role of emotions in adaptive behavior.

Key words: Startle; Prepulse inhibition; Positive affect; Dopamine

Introduction

The Startle Response (SR) is a reflex reaction to a stimulus that, due to its high magnitude, could have potentially significant consequences for the organism's survival (see, for reviews, Dawson, Schell, & Böhmelt, 1999; Eaton, 1984). One of the experimental models more commonly used to study the SR involves the presentation of a relatively intense auditory stimulus that induces a reflex contraction of skeletal and facial muscles (Davis, 1984; Davis, Gendelman, Tischler, & Gendelman, 1982). This SR appears in numerous species, seemingly playing a protective role, and has been thoroughly analyzed from both a behavioral and a neurophysiological perspective (e.g., Davis et al., 1982; Eaton, 1984; Koch & Schnitzler, 1997; Swerdlow, Braff, & Geyer, 2000).

In spite of the fact that the startle is a reflex response, its role in the organism's adaptation to a continuously changing environment is evident, given its plasticity. In fact, the SR can increase or diminish as a function of several factors that are present at the time during which the startle-inducing stimulus is presented. For instance, simple repeated presentation of a stimulus results in a reduced SR due to the process of habituation (e.g., Davis, 1984; Geyer & Swerdlow, 1998; McDiarmid, Bernardos, & Rankin, 2017). Alternatively, if the SR is induced while an affective state is active, it is found that the magnitude of this response is reduced in the presence of a positive affect but enhanced in the presence of a negative affect (e.g., Bradley, Zlata, & Lang, 2018; Feng, Courtney, Mather, Dawson, & Davison, 2011; Lang, Bradley, & Cuthbert, 1990; Temple & Cook, 2007). Another case of startle modulation that has been extensively analyzed in recent years is the so-called Prepulse Inhibition (PPI) phenomenon, which is the reduction in the magnitude of the SR to a strong startling stimulus following prior presentation of a low-intensity stimulus (e.g., Blumenthal, 2015; Braff, Geyer, &

Swerdlow, 2001; Hoffman & Fleshler, 1963; Yeomans, Lee, Yeomans, Steidl, & Li, 2006).

There is consistent empirical evidence of SR modulation as a result of the affective state both in animals (e.g., Davis, Falls, Campeau, & Kim, 1993; Schmid, Koch, & Schnitzler, 1995) and in humans (e.g., Grillon, Ameli, Woods, Merikangas, & Davis, 1991; Lipp, Neumann, Siddle, & Dall, 2001; Lang et al., 1990). Affect is usually defined as the mood displayed or reported by an individual, and it is composed by a positive and a negative orthogonal factor (e.g., Watson & Tellegen, 1985). Positive affect is expressed by feelings of happiness and it is usually elicited by the presence of pleasant events. Conversely, negative affect is characterized by the presence of unpleasurable feelings and it is elicited by unpleasant events.

As the affective priming theory states (Lang, 1995; Lang et al., 1990), an appetitive or an aversive motivational system is activated as a function of the affective valence of the stimuli that are present in a specific situation. The elicited motivational system will interact with the environmental stimuli modulating the response to such stimuli. Specifically, when the aversive motivational system is activated in the presence of a potentially dangerous stimulus (for example, a high-intensity noise), the SR will be intensified. In contrast, if the same stimulus appears when the appetitive motivational system is active, the SR will be weaker.

Numerous experimental studies have provided evidence for modulation of the SR when it is measured in the presence of appetitive (e.g., Bradley, Cuthbert, & Lang, 1990, 1996; Buck, Hillman, Evans, & Janelle, 2004) or aversive stimuli (e.g., Lang, Bradley, & Cuthbert, 1998; Roy, Mailhot, Gosselin, Paquette, & Peretz, 2009).

In experiments with humans, visual stimuli are most commonly used for inducing affective states in those experiments analyzing the impact of these changes on startle magnitude. Such stimuli are usually positive, neutral, and

negative images selected from the International Affective Picture System (Lang, Bradley, & Cuthbert, 1997). Other studies have used video clips with affective content (e.g., De la Casa et al., 2014; Rosselló, Muñoz, Duschek, & Montoya, 2015), virtual environments (Chittaro & Sioni, 2013), stimuli of an acoustic nature such as shouting or laughter (Bradley & Lang, 2000; Meyers & Smith, 1987), music (Roy et al., 2009), or even pleasant and unpleasant odors (Bensafi et al., 2002).

From a physiological perspective, Schmajuk, Larrauri, De la Casa, & Levin (2009) proposed the existence of a brain circuit that modulates the acoustic SR along with elicitation of PPI that is represented in Figure 1. The circuit mediating the SR initiates from auditory stimulus detection in the Cochlear Nucleus. This structure sends a signal to the Caudal Pontine Reticular Nucleus that activates the spinal motor neurons responsible for the SR. On the other hand, when the prepulse stimulus is presented, PPI depends on the simultaneous activation of a circuit comprising the Inferior Colliculus and the Pedunculus Pontinus Tegmental Nucleus. The latter sends an inhibitory signal to the Caudal Pontine Reticular Nucleus that results in a temporary limitation of the processing of any novel stimuli, producing the PPI effect. Of particular interest for our work is the modulating circuit of the SR and PPI proposed by Schmajuk et al. (2009), which incorporates the Ventral Tegmental Area, the Nucleus Accumbens, and the Ventral Pallidum. This modulatory circuit is activated when the environmental circumstances allow for dopamine to be transmitted to the Ventral Tegmental Area from ventral subiculum of the hippocampus (Legault & Wise, 2001), for instance when a rewarding or a novel stimuli appears. The presence of dopamine triggers an inhibitory GABAergic signal, which results in both a reduction of the SR (since the Pedunculus Pontinus Tegmental Nucleus sends an inhibitory signal to the Caudal Pontine Reticular

Nucleus that is responsible for activation of the SR), and a reduction in PPI since dopamine inhibits the inhibitory signal from the Caudal Pontine Reticular Nucleus to the Caudal Pontine Reticular Nucleus. The predictions of Schmajuk's model for PPI have been experimentally tested by increasing levels of dopamine activity through the presentation of novel stimuli in rats (Schmajuk et al., 2009) and humans (De la Casa et al., 2012), or by manipulating dopamine levels with the use of agonists or antagonists in rats (Schmajuk et al., 2009), and both in rats and humans (Swerdlow et al., 2003).

Figure 1 about here

However, studies that have examined the effect of changes in dopamine activity induced by affective states on PPI are scarce and have produced seemingly contradictory results, even though there is evidence indicating that cortical dopamine levels are elevated during periods of positive affect (Ashby, Isen, & Turken, 1999) or negative emotions (Badgaiyan, 2010). For instance, some studies have reported enhanced PPI following the induction of positive affect by IAPS pleasant images presentation (De la Casa, Mena, & Puentes, 2014, Exp. 1), whilst others have found that PPI remained intact (Hawk & Cook, 2000; Hawk & Kowmas, 2003). There is even a study that reported increased PPI in older adults (mean age 63.6 years) while viewing pleasant images, but this effect was reversed for younger adults (mean age 24 years) that showed reduced PPI while viewing aversive pictures (Le Duc, Fournier, & Hébert, 2016).

The aim of this work is to analyze the effect of the induction of positive affective states on the magnitude of both the SR and PPI. To this end, we used a procedure employed by Vila and colleagues (Guerra et al., 2011; Guerra,

Sánchez-Adam, Anllo-Vento, Ramírez, & Vila, 2012; Vico, Guerra, Robles, Vila, & Anllo-Vento, 2010) to induce a positive affective state in the participants, which consists of exposing them to pictures of loved persons. In order to obtain the pictures, the participants were asked to send the experimenters (by email) a photograph of a loved person (first-degree relative or best friend) three weeks before the beginning of the experiment. The picture was repeatedly presented simultaneously with the auditory stimuli that induced the SR and PPI. To obtain a baseline measure of SR and PPI magnitude, the latter were also recorded for each participant in the presence of a picture sent by another participant, which was considered as neutral.

On the basis of previous results, we expected to find a decrease in the SR when this is elicited in the presence of the picture of the loved face due to the induced positive affect (e.g., Bradley et al., 1996; Feng et al., 2011; Vrana, Spence, & Lang, 1988). With respect to PPI, our hypothesis is somewhat less clear, since according to the psychophysiological model proposed by Schmajuk et al. (2009) we can expect that the induced positive affect would hypothetically lead to increased dopamine activity (Ashby, Isen, & Turken, 1999) and reduced PPI. However, on the basis of previous results in the literature, PPI should remain intact (e.g., Hawk & Kowmas, 2003) or could even increase (e.g., De la Casa et al., 2014) when measured while the participants are exposed to positive stimuli.

METHOD

Participants.

The participants were 26 volunteers, 2 males and 24 females all of them students of the Faculty of Psychology of Seville University (Spain). The mean

age was 21 years (range 18 – 26) and, none of them reported physical or psychological problems nor were under pharmacological treatment. All participants had normal or corrected-to-normal vision. The participants were informed of the type of stimulation used in the experiment, and provided signed informed consent before the start of the experimental manipulations. The ethics committee of the University of Seville approved the study.

Materials

Prepulse and pulse stimuli. Acoustic stimuli were delivered binaurally using adjustable headphones (Sony model MDR-V50), connected to a MP150 control module (Biopac Systems Inc., Goleta, CA). The signal was sent with a high sampling rate of 50 kHz. The prepulse and the pulse stimulus consisted of a 80 dB (A) and 106 dB (A) broadband white noise with instantaneous rise time, lasting for 20 and 50 ms, respectively. A background noise (broadband white noise, 65 dB) was presented during the entire duration of the experiment. Sound calibration was completed prior to recording data for each participant using a Sound Level Meter PCE-999.

Images. Each participant was alternatively exposed to two images (12 times each one): positive (the face of a familiar or close friend) and neutral (the face of an unknown person). To obtain the positive pictures, each participant was requested to send a picture of a familiar or close friend three weeks prior to the start of the experiment. The neutral image was a picture of a face from a middle-aged woman who was unrelated to any of the participants. The pictures were edited to avoid differences in size or contrast, and a particular set of pictures was created for each participant including the picture of the face of his/her loved person and the face of the neutral woman (see, for a similar procedure, Guerra et al., 2011). Both images were counterbalanced using an

ABA sequence. For half of the participants the first picture was positive, and for the other half was neutral.

PROCEDURE

The experiment was conducted in an isolated room. Each participant was seated in front of a color monitor (approximately 100 cm from the eyes) controlled by a PC-computer. An overview of the procedure can be seen in Figure 2.

Figure 2 about here

The lead interval (the time from prepulse onset to startle stimulus onset) in prepulse- pulse trials was 60 ms for half trials and 80 ms for the other half, and the order of the trials was counterbalanced across the experimental stage. After a 120 s period of adaptation to the background noise, four pulses were presented with a mean interval between presentations of 15 sec (+/- 2 sec) in order to habituate the response to the auditory stimuli. In this pre-experimental phase, the computer screen remained black. Five seconds after the last pulse-alone presentation, the experimental phase started, involving the presentation of two images to each participant (loved face and neutral face) 12 times each (6.5 sec each presentation), with a random interval between presentations ranging between 4 and 5 sec (mean 4.5 sec). During this interval the screen remained black. The order of presentation of the images was counterbalanced. SR magnitude to Pulse alone presentations was registered 6 times in presence of the positive image, and 6 times in presence of the neutral picture. Startle magnitude to Prepulse-Pulse trials were registered 6 times in presence of the

positive image (3 trials with a 60 ms. interval between prepulse and pulse, and 3 trials with 80 ms. interval), and 6 times in presence of the neutral image (again, 3 trials with 60 ms., and 3 trials with 80 ms. Prepulse-Pulse intervals). The correspondent Pulse-alone and Prepulse-Pulse trials appeared during the last second of the image on the screen. Finally, the earphones were removed, and each participant was asked to complete the Self-assessment Manikin questionnaire to rate the pictures presented during the experiment (Bradley & Lang, 1994).

Measures

Electromyographic (EMG) activity of the orbicularis oculi muscle was recorded using three Ag/AgCl electrodes (EL250; Biopac Systems) positioned according to the guidelines recommended by Blumenthal et al. (2005). Specifically, after cleaning the participant's skin, conductive gel was applied to the electrodes before placing two of them approximately 1 cm below the left eye to record the EMG activity of the orbicularis oculi muscle. The third electrode was placed on the forehead was used as amplifier ground (earth). Raw signals were sampled at 2kHz, amplified ($\times 2000$) and filtered using a passband of 10–500 Hz (EMG100C amplifier; Biopac Systems). EMG data were rectified and integrated in AcqKnowledge, defining startle responses as the difference between mean EMG activity in the 21 ms prior to the startle probe and the peak amplitude occurring within 120 ms of probe onset. AcqKnowledge software (4.0, Biopac Systems) was used to interface a MP150 control module (Biopac Systems) via a crossover cable. Four participants were excluded from the study because one of the electrodes did not register properly the electromyographic signal.

RESULTS ¹

Responses to Manikin.

Responses to the Manikin questionnaire (Bradley & Lang, 1994) are based on three dimensions associated with the affective reaction of each participant to the positive and neutral pictures: pleasure, arousal, and dominance. We included all three dimensions since they represent the main attributes of the emotional response (e.g., Russell, & Mehrabian, 1974), even though we did not have any specific prediction for the dominance dimension.

Mean scores for each dimension (ranging from 1 to 9) for the positive and the neutral image appear in Table 1. It is clear from Table 1 that the mean scores on the pleasure and dominance dimensions were higher for the positive than for the neutral image. This impression was confirmed by three independent ANOVAs conducted on the mean scores for pleasure, arousal and dominance, which revealed significant differences between the neutral and the positive images in the pleasure and dominance dimensions, $F(1,25)=41.33$; $p<.001$, $\eta^2=.62$, and $F(1,25)=86.43$; $p<.01$, $\eta^2=.78$, respectively. The difference for the arousal dimension was non-significant, $F(1,25)=2.40$; $p>.13$, $\eta^2=.09$. These results confirm the effectiveness of the positive image in inducing a positive affect in the participants. Also, Self-Assessment Manikin arousal data seem to suggest that changes in Startle and PPI magnitude should not be attributed to such dimension.

¹ Since the sample was mostly composed by women, we replicated the analyses excluding males, and the statistical results were the same for the female subgroup as for the full sample.

	Pleasure	Arousal	Dominance
Neutral image	4.19 (1.39)	4.88 (2.23)	2.81 (1.94)
Positive image	7.58 (1.55)	3.81 (2.24)	6.19 (2.08)

Table 1: Mean scores (Standard Deviations in parentheses) for each dimension for the positive and the neutral image.

Analysis of SR to the Pulse-alone trials

Figure 3 (Left section) depicts mean SR magnitude registered for Pulse-alone trials during the experimental stage as a function of induced affect. As can be seen in the Figure, mean SR to the Pulse was higher when the startle was recorded in the presence of the Neutral image as compared when it was registered in presence of the Positive image. This impression was confirmed by a 6 x 2 within-subject ANOVA with Trials and Picture (Positive *vs.* Neutral) as the main factors that revealed a significant main effect of Picture, $F(1,25)=8.02$; $p<.01$, $\eta^2=.24$, Neither the main effect of Trials nor the interaction was significant.

Figure 3 about here

Additionally, and in order to provide stronger support to our findings, raw SR to the Pulse-alone trials were standardized (z scores) using as the reference for the z transformation the average and the standard deviation of the startle responses to the four pre-experimental trials of each participant. A Trials x Picture within-subject ANOVA conducted on z scores revealed significant main effects of Trials and Picture, $F(5,125)=8.98$; $p<.001$, $\eta^2=.26$, and $F(1,25)=6.09$; $p<.05$, $\eta^2=.26$, respectively. The main effect of Trials reflects a reduction of the SR across

trials, and the effect of Picture was due to the lower SR magnitude in presence of the Positive as compared to the Negative picture. The 2-way interaction was non-significant, $F(5,125) < 1$.

Analyses of PPI

Some studies have proposed the use of percentage PPI rather than raw PPI scores since the former is less affected by individual differences (e.g., Hawk & Cook, 2000). Therefore, startle magnitudes for pulse and prepulse-pulse trials on each trial were converted into percent PPI by using startle magnitude for each prepulse-pulse trial and mean startle magnitude for all experimental Pulse-alone trials. Therefore, percent PPI was calculated as $100 \times (\text{Mean startle to all experimental pulses} - \text{Startle to the prepulse-pulse}) / \text{Mean Startle to all experimental pulses}$.

As can be seen in Figure 3 (right section), that shows mean percent PPI as a function of induced affect, PPI for the positive condition was reduced as compared to the neutral condition. Accordingly, a $3 \times 2 \times 2$ ANOVA conducted on mean percent PPI with all factors being within-subject (Trials x Lead interval: 60 ms vs. 80 ms x Picture: Positive vs. Neutral) revealed a significant main effect of Picture, $F(1,25)=18.50$; $p < .001$, $\eta^2 = .43$, due to a reduction of percent PPI registered in presence of the Positive picture as compared to that registered for the Neutral picture. No more main effects or interactions were significant (all $p_s > .36$).

Since the analysis of percent PPI does not indicate whether the differences between positive and neutral conditions comes from changes in SR magnitude to the Pulse-alone trials or from changes in SR to the Prepulse-Pulse we conducted an additional $3 \times 2 \times 2$ ANOVA (Trials x Lead interval: 60

ms vs. 80 ms x Picture: Positive vs. Neutral) on mean raw SR to the Prepulse-Pulse Trials. Neither the main effects nor any interaction were significant (all p s>.41).

Finally, raw SRs to the Prepulse-pulse trials were transformed into z scores. A Trials x Lead interval x Picture ANOVA conducted on z scores revealed that neither the main effects nor any of the interactions were significant (all F s<1).

Discussion

The results of the present study indicate that the induction of a positive affect resulted in a reduction in the magnitude of both SR and PPI. The reduction in the SR confirmed the findings reported in previous experiments that have demonstrated a significant reduction of the SR using various procedures to induce the positive affect (e.g., Bradley et al., 1990, 1996; Buck et al., 2004). With respect to PPI, the reduction found in our experiment has not been observed in the previous literature, at least in studies with human participants. In fact, previous experiments measuring PPI during the induction of a positive affect found that PPI either remained intact (Hawk & Cook, 2000; Hawk & Kowmas, 2003) or was enhanced (e.g., De la Casa et al., 2014, Exp. 1) .

From a psychophysiological perspective, both reduced SR and PPI are consistent with the Schmajuk et al. (2009) proposal, which considers that SR and PPI are reduced when an increase in dopamine transmission occurs. In our experiment, the dopamine increase would have been the result of the positive affect induced by exposure to the picture of a loved one, since the increase in dopamine activity in the mesolimbic pathway that follows the induction of a positive affect is clearly documented in the literature (e.g., Ashby et al., 1999; Ashby,

Valentin, & Turken, 2002). Thus, for instance, in experiments with animals an increase in dopamine release has been observed when an unexpected reward is presented (e.g., Mirenowicz & Schultz, 1994), a situation that has been related to the emergence of a positive affect in humans. Moreover, there is ample evidence showing that dopamine agonists induce pleasant feelings (e.g., Beatty, 1995), whilst dopamine antagonists produce a flattening of affect (e.g., Hyman & Nestler, 1993).

Direct evidence for the role of positive affect and dopamine transmission in SR modulation was obtained by Koch, Schmid, & Schnitzler (1996), who observed an attenuation of the SR when it was measured in the presence of a positive conditioned stimulus associated with a sucrose solution and palatable food, both in sham operated rats and in animals with lesions of the amygdala. However, the SR remained intact under the same circumstances for animals with lesions of the Nucleus Accumbens. On the basis of these findings, and others in the literature, Ashby et al. (1999) proposed a detailed model that included the different structures and brain circuits that form the neural basis of the relationship between positive affect and enhanced dopamine activity.

From a psychological perspective, the observed reduction in the SR is consistent with the motivational priming theory (Lang, 1995; Lang, Bradley, & Cuthbert, 1992). This theory suggests that in the presence of a positive affect an appetitive motivational system is activated and, since the startle response activates the aversive motivational system, both systems will inhibit each other resulting in a reduction of the response elicited by the startling stimulus (e.g., Filion, Dawson, & Schell, 1998). The motivational priming theory has received support from numerous experimental observations (Bradley, Codispoti, Cuthbert, & Lang, 2001; Bradley & Lang, 2000; Cobos, García, Ríus, & Vila, 2002; Conzelmann, Mcgregor,

& Pauli, 2015; Guerra et al., 2012), and it appears to reflect an adaptive phenomenon that promotes survival independently of cultural or gender variables, through the inhibition of defensive reactions to potentially threatening stimuli that appear in an affectively safe context (Gantiva, Guerra, & Vila, 2014).

The reduction of PPI when it was registered during the induction of a positive affect observed in our experiment is a result that, as far as we know, has never been reported previously in the literature. The source of PPI reduction in our experiment comes from the reduced SR to the Pulse-alone trials in the positive condition, and a lack of proportional decrease to the Prepulse-Pulse trials. Albeit speculative, one possibility is that the registered decrements of SR and PPI might be mediated by an increment in dopamine transmission produced by the positive affect elicited by viewing the picture of the loving person (Ashby et al., 1999), since there is evidence showing that release of dopamine inhibits the Nucleus Accumbens that sends a GABAergic inhibitory signal to the Pedunculus Pontine Nucleus that inhibits the Caudal Pontine Reticular Nucleus resulting in SR reduction (Schmajuk et al., 2009).

A possible alternative explanation to our results might be related to differential attentional processes elicited by the positive and neutral pictures. Specifically, it is possible that the familiar faces attracted more attention than the neutral faces, resulting in attention diverted from the startle probes and, consequently, reduced SR. However, this explanation is unlikely, since in those experiments that reported attentional-induced changes in SR magnitude the participants were engaged with a high attentional load task (De la Casa, Mena, & Ruiz-Salas, 2016; Schicatano & Blumenthal, 1998), and the present experiment did not involve any kind of explicit task, except for looking to the pictures in the computer screen.

An additional question that arises is why are there so many mixed results from previous studies in the literature concerning the effect of induced positive affect on PPI. It is likely that the differences in the procedure employed to induce the affective state are responsible for some of the apparently contradictory results, since the remaining parameters used to record PPI are highly standardized (Geyer & Swerdlow, 1998), which makes it less likely that the differences were due to these parametric factors. Most of the studies in this field have presented IAPS images (Bradley and Lang, 2007) to induce the affective states (e.g., De la Casa et al., 2016, Exp.1; Hawk & Kowmas, 2003), and none of these studies found a reduction in PPI (but see, Le Duc et al., 2016 that found a significant reduction in PPI for Young adults participants exposed to negative pictures, and a significant increase in PPI for older adults exposed to positive pictures). It is possible that presenting pictures of loved familiar faces was a more effective procedure for generating an intense positive affective response capable of disrupting PPI. In fact, Guerra et al. (2011) state: “the processing of loved familiar faces involves activation of an intense positive emotional response that cannot be explained by undifferentiated emotional arousal or familiarity” (p. 404).

Emotional regulation is an essential process for promoting appropriate and adaptive behavior, and any dysfunction can be related to a psychopathological condition (e.g., Conzelmann et al., 2015; Gross, 2002). The experimental evidence concerning the relationship between the SR and psychopathology is linked to negative affect, since it has been proposed that an increase of the SR can be considered as a clinical index of anxiety (Liska, Lee, Xu, Sanberg, & Borlongan, 2018). Therefore, our experimental data are not relevant in this domain. However a brief reference to some results showing the relevance of SR for the understanding of human psychopathology is in order.

Thus, for instance, the SR is considered to be one of the diagnostic criteria for posttraumatic stress disorder (American Psychiatric Association, 2013), since an enhanced SR in posttraumatic stress disorder patients has been reported in several experimental situations (Liska et al., 2018). Further, there are studies that have found a consistent reduction of SR in fibromyalgia patients, which has been attributed to abnormal stimulus processing due to alterations in affective deregulation (Rosselló et al., 2015). In the same vein, those procedures that modulate SR magnitude (for instance, habituation and PPI) have been proposed as useful tools for analyzing the emotional alterations that characterize several psychopathologies (Grillon & Baas, 2003). For instance, changes in the course of SR habituation could form the basis of the differential diagnosis of autistic spectrum disorders (McDiarmid et al. 2017), schizophrenia (Geyer & Braff, 1982; Holt et al., 2005), or Tourette's syndrome (Castellanos et al., 1996; Swerdlow et al., 2001). A particularly relevant example of the value of studying the SR in the field of psychopathology is the proposal that impaired PPI could be regarded as a biomarker of schizophrenia (e.g., Light & Swerdlow, 2014; Mena et al., 2016), a pathological condition that is also characterized by increased dopamine production in the midbrain (e.g., Howes, McCutcheon, & Stone, 2015).

In summary, the present data were consistent with the affective priming theory (Lang, 1995; Lang et al., 1990) since the SR magnitude was reduced when a positive affect was induced as compared to a neutral condition. Additionally, reduced PPI was registered after induction of a positive affect. This enhanced sensorimotor gating can be explained from the model proposed by Schmajuk et al. (2009) proposing that increased dopamine transmission in Ventral Tegmental Area will inhibit the process responsible of PPI. However, previous experiments analyzing the effect of different affective states on PPI evidenced a complex

pattern of results -for instance, enhanced PPI in elderly adults when a positive affect was induced, and reduced PPI in young adults when the induced affect was negative (Le Duc et al., 2016). Until the nature of these discrepancies is elucidated, future research should take into account differences in age and, particularly, in the procedure employed to induce the affective state in the participants.

References

- American Psychiatric Association. (2013). *DSM-V. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Publishing (5th ed.).
- Ashby, F.G., Isen, A.M., & Turken, A.U. (1999). A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition. *Psychological review*, *106*, 529-550.
- Ashby, F.G., Valentin, V.V., & Turken, A.U. (2002). The effects of positive affect and arousal on working memory and executive attention: Neurobiology and computational models. In S. Moore & M. Oaksford (Eds.), *Emotional contagion: From brain to behavior* (pp. 245–287). Amsterdam, the Netherlands: Benjamins. <https://doi.org/10.1075/aicr.44.11ash>
- Badgaiyan R.D. (2010). Dopamine is released in the striatum during human emotional processing. *Neuroreport*, *21*, 1172–1176.
doi:10.1097/WNR.0b013e3283410955
- Beatty, J. (1995). *Principles of Behavioral Neuroscience*. Chicago: Brown & Benchmark Publishers.
- Bensafi, M., Rouby, C., Farget, V., Bertrand, B., Vigouroux, M., & Holley, A. (2002). Influence of affective and cognitive judgments on autonomic parameters during inhalation of pleasant and unpleasant odors in humans. *Neuroscience Letters*, *319*, 162-166. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)02572-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)02572-1)
- Blumenthal, T.D. (2015). Presidential Address 2014: The more-or-less interrupting effects of the startle response. *Psychophysiology*, *52*, 1417-1431.
<https://doi.org/10.1111/psyp.12506>
- Blumenthal, T. D., Cuthbert, B. N., Fillion, D. L., Hackley, S., Lipp, O. V., & Van Boxtel, A. (2005). Committee report: Guidelines for human startle eyeblink

- electromyographic studies. *Psychophysiology*, 42, 1-15.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2005.00271.x>
- Bradley, M.M., Codispoti, M., Cuthbert, B.N., & Lang, P.J. (2001). Emotion and Motivation I: Defensive and Appetitive Reactions in Picture Processing. *Emotion*, 1, 276-298. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.1.3.276>
- Bradley, M.M., Cuthbert, B.N., & Lang, P.J. (1990). Startle Reflex Modification: Emotion or Attention? *Psychophysiology*, 27, 513-522.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1990.tb01966.x>
- Bradley, M.M., Cuthbert, B.N., & Lang, P.J. (1996). Picture media and emotion: Effects of a sustained affective context. *Psychophysiology*, 33, 662-670.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1996.tb02362.x>
- Bradley, M.M., & Lang, P.J. (1994). Measuring emotion: The self-assessment manikin and the semantic differential. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 25, 49-59. [https://doi.org/10.1016/0005-7916\(94\)90063-9](https://doi.org/10.1016/0005-7916(94)90063-9)
- Bradley, M. M., & Lang, P.J. (2000). Affective reactions to acoustic stimuli. *Psychophysiology*, 37, 204-215. <https://doi.org/10.1017/S0048577200990012>
- Bradley, M.M., Zlatar, Z.Z., & Lang, P.J. (2018). Startle reflex modulation during threat of shock and “threat” of reward. *Psychophysiology*, 55, e12989.
<https://doi.org/10.1111/psyp.12989>
- Braff, D.L., Geyer, M.A., & Swerdlow, N.R. (2001). Human studies of prepulse inhibition of startle: Normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology*, 156, 234-258.
<https://doi.org/10.1007/s002130100810>
- Buck, S.M., Hillman, C.H., Evans, E.M., & Janelle, C.M. (2004). Emotional responses to pictures of oneself in healthy college age females. *Motivation*

and Emotion, 28, 279-295.

<https://doi.org/10.1023/B:MOEM.0000040155.79452.23>

Castellanos, F.X., Fine, E.J., Kaysen, D., Marsh, W.L., Rapoport, J.L., & Hallett, M.

(1996). Sensorimotor gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: Preliminary results. *Biological Psychiatry*, 39, 33-41.

[https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00101-8](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00101-8)

Chittaro, L., & Sioni, R. (2013). Exploring eye-blink startle response as a physiological measure for affective computing. In *Proceedings of the Humaine Association Conference on Affective Computing and Intelligent Interaction*, Geneva, Switzerland, 2–5 September 2013; pp. 227–232.

<https://doi.org/10.1109/ACII.2013.44>

Cobos, P., García, C., Ríus, F., & Vila, J. (2002). Modulación emocional de la respuesta de sobresalto. *Psicothema*, 14, 106-111.

Conzelmann, A., Mcgregor, V., & Pauli, P. (2015). Emotion regulation of the affect-modulated startle reflex during different picture categories. *Psychophysiology*, 52, 1257-1262. <https://doi.org/10.1111/psyp.12450>

Davis M. (1984) The Mammalian Startle Response. In: Eaton R.C. (ed) *Neural Mechanisms of Startle Behavior*. Springer, Boston, MA.

https://doi.org/10.1007/978-1-4899-2286-1_10

Davis, M., Falls, W.A., Campeau, S., & Kim, M. (1993). Fear-potentiated startle: A neural and pharmacological analysis. *Behavioural Brain Research*, 58, 175-198. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(93\)90102-V](https://doi.org/10.1016/0166-4328(93)90102-V)

Davis, M., Gendelman, D.S., Tischler, D., & Gendelman, P.M. (1982). A Primary Acoustic Startle Stimulation Studies Circuit: Lesion And Stimulation Studies. *The Journal of Neuroscience*, 2, 781-805.

- Dawson, M.E., Schell, A.M., & Böhmelt, A.H. (1999). *Startle modification: Implications for neuroscience, cognitive science, and clinical science*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- De la Casa, L.G., Fernandez, A., Larrauri, J., Mena, A., Puentes, A., Quintero, E., & Schmajuk, N. (2012). Different effects of unexpected changes in environmental conditions on prepulse inhibition in rats and humans. *Physiology and Behavior*, *106*, 542-547.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.03.036>
- De la Casa, L.G., Mena, A., & Puentes, A. (2014). Startle response and prepulse inhibition modulation by positive- and negative-induced affect. *International Journal of Psychophysiology*, *91*, 73-79.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.10.017>
- De la Casa, L.G., Mena, A., & Ruiz-Salas, J. C. (2016). Effect of stress and attention on startle response and prepulse inhibition. *Physiology and Behavior*, *165*, 179-186. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.07.022>
- De Leonibus E., Verheij, M.M.M., Mele, A., & Cools, A. (2006). Distinct kinds of novelty processing differentially increase extracellular dopamine in different brain regions. *European Journal of Neuroscience*, *23*, 1332–1340.
- de Oliveira, A.R., Reimer, A.E., de Macedo, C.E.A., de Carvalho, M.C., Silva, M.A.D., & Brandão, M.L. (2011). Conditioned fear is modulated by D2 receptor pathway connecting the ventral tegmental area and basolateral amygdala. *Neurobiology of Learning and Memory*, *95*, 37-45.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2010.10.005>
- Eaton, R.C. (1984). *Neural mechanisms of startle behavior*. Plenum Press.
- Feng, M.C., Courtney, C.G., Mather, M., Dawson, M.E., & Davison, G.C. (2011). Age-Related Affective Modulation of the Startle Eyeblink Response: Older

- Adults Startle Most When Viewing Positive Pictures. *Psychology and Aging*, 26, 752-760. <https://doi.org/10.1037/a0023110>
- Filion, D.L., Dawson, M.E., & Schell, A.M. (1998). The psychological significance of human startle eyeblink modification: A review. *Biological Psychology*, 47, 1-43. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(97\)00020-3](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(97)00020-3)
- Gantiva, C., Guerra, P., & Vila, J. (2014). Modulación del reflejo de sobresalto en población colombiana: evidencia de la interacción entre emoción y motivación. *Universitas Psychologica*, 14, 157-164. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.upsy14-1.mrsp>
- Geyer, M.A., & Braff, D.L. (1982). Habituation of the Blink Reflex in Normals and Schizophrenic Patients. *Psychophysiology*, 19, 1-6. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1982.tb02589.x>
- Geyer, M.A., & Swerdlow, N.R. (1998). Measurement of startle response, prepulse inhibition, and habituation. In: Crawley JN, Gerfen CR, McKay R, Rogawski MA, Sibley DR, Skolnick P (eds) *Current protocols in neuroscience*. Wiley, New York, pp 8.7.1–8.7.15 <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0807s03>
- Grillon, C., Ameli, R., Woods, S.W., Merikangas, K., & Davis, M. (1991). Fear-Potentiated Startle in Humans: Effects of Anticipatory Anxiety on the Acoustic Blink Reflex. *Psychophysiology*, 28, 588-595. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1991.tb01999.x>
- Grillon, C., & Baas, J. (2003). A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its application in psychiatry. *Clinical Neurophysiology*, 114, 1557–1579. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00202-5](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00202-5)
- Gross, J.J. (2002). Emotion regulation: Affective, cognitive, and social consequences. *Psychophysiology*, 39, 281–91. <https://doi.org/10.1017/S0048577201393198>

- Guerra, P., Campagnoli, R.R., Vico, C., Volchan, E., Anllo-Vento, L., & Vila, J. (2011). Filial versus romantic love: Contributions from peripheral and central electrophysiology. *Biological Psychology*, *88*, 196-203. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.08.002>
- Guerra, P., Sánchez-Adam, A., Anllo-Vento, L., Ramírez, I., & Vila, J. (2012). Viewing loved faces inhibits defense reactions: A health-promotion mechanism? *PLoS ONE*, *7*, 41631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041631>
- Guerra, P., Vico, C., Campagnoli, R., Sánchez, A., Anllo-Vento, L., & Vila, J. (2012). Affective processing of loved familiar faces: Integrating central and peripheral electrophysiological measures. *International Journal of Psychophysiology*, *85*, 79-87. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.06.004>
- Hawk, L.W., & Cook, E.W. (2000). Independence of valence modulation and prepulse inhibition of startle. *Psychophysiology*, *37*, 5-12.
- Hawk, L.W., & Kowmas, A.D. (2003). Affective modulation and prepulse inhibition of startle among undergraduates high and low in behavioral inhibition and approach. *Psychophysiology*, *40*, 131-138. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.00013>
- Hoffman, H.S., & Fleshler, M. (1963). Startle Reaction: Modification by Background Acoustic Stimulation. *Science*, *141*, 928-930.
- Holt, D.J., Weiss, A.P., Rauch, S.L., et al. (2005). Sustained activation of the hippocampus in response to fearful faces in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *57*, 1011-1019. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2005.01.033>
- Howes, O., McCutcheon, R., & Stone, J. (2015). Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. *Journal of Psychopharmacology*, *29*, 97-115. <https://doi.org/10.1177/0269881114563634>

- Hyman, S.E., & Nestler, E.J. (1993). *The molecular foundations of psychiatry*. Washington, D.C., American Psychiatric Press.
- Koch, M., Schmid, A., & Schnitzler, H.U. (1996). Pleasure-attenuation of startle is disrupted by lesions of the nucleus accumbens. *NeuroReport*, 7, 1442-1446. <https://doi.org/10.1097/00001756-199605310-00024>
- Koch, M., & Schnitzler, H.U. (1997). The acoustic startle response in rats - Circuits mediating evocation, inhibition and potentiation. *Behavioural Brain Research*, 89, 35-49. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(97\)02296-1](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(97)02296-1)
- Lang, P.J. (1995). The Emotion Probe: Studies of Motivation and Attention. *American Psychologist*, 50, 372-385. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.50.5.372>
- Lang, P.J., Bradley, M.M., & Cuthbert, B.N. (1990). Emotion, Attention, and the Startle Reflex. *Psychological Review*, 97, 377-395. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.97.3.377>
- Lang, P.J., Bradley, M.M., & Cuthbert, B.N. (1992). A Motivational Analysis of Emotion: Reflex-Cortex Connections. *Psychological Science*, 3(1), 44-49. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1992.tb00255.x>
- Lang, P.J., Bradley, M.M., & Cuthbert, B.N. (1997). International Affective Picture System (IAPS): Technical Manual and Affective Ratings. *Psychology*, 77, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.epr.2006.03.016>
- Lang, P.J., Bradley, M.M., & Cuthbert, B.N. (1998). Emotion, motivation, and anxiety: brain mechanisms and psychophysiology. *Biological psychiatry*, 44, 1248-1263.
- Le Duc, J., Fournier, P., & Hébert, S. (2016). Modulation of prepulse inhibition and startle reflex by emotions: a comparison between young and older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 8:33. doi: 10.3389/fnagi.2016.00033

- Light, G.A., & Swerdlow, N.R. (2014). Neurophysiological biomarkers informing the clinical neuroscience of schizophrenia: Mismatch negativity and prepulse inhibition of startle. In *Current Topics in Behavioral Neurosciences* (Vol. 21, pp. 293-314). https://doi.org/10.1007/7854_2014_316
- Lipp, O.V., Neumann, D.L., Siddle, D.A.T., & Dall, P.J. (2001). Assessing the Effects of Attention and Emotion on Startle Eyeblink Modulation. *Journal of Psychophysiology*, 15, 173-182
- Liska, G.M., Lee, J.Y., Xu, K., Sanberg, P.R., & Borlongan, C.V. (2018). Suppressed acoustic startle response in traumatic brain injury masks post-Traumatic stress disorder hyper-responsivity. *NeuroReport*, 29, 939-944. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001056>
- Mena, A., Ruiz-Salas, J.C., Puentes, A., Dorado, I., Ruiz-Veguilla, M., & De la Casa, L.G. (2016). Reduced Prepulse Inhibition as a Biomarker of Schizophrenia. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 10, 202. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00202>
- Meyers, M.B., & Smith, B. D. (1987). Cerebral processing of nonverbal affective stimuli: Differential effects of cognitive and affective sets on hemispheric asymmetry. *Biological Psychology*, 24, 67-84. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(87\)90100-1](https://doi.org/10.1016/0301-0511(87)90100-1)
- Mirenowicz, J., & Schultz, W. (1994). Importance of unpredictability for reward responses in primate dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 72, 1024-1027. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.72.2.1024>
- Rosselló, F., Muñoz, M. A., Duschek, S., & Montoya, P. (2015). Affective Modulation of Brain and Autonomic Responses in Patients with Fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, 77, 721-732. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000217>

- Roy, M., Mailhot, J.P., Gosselin, N., Paquette, S., & Peretz, I. (2009). Modulation of the startle reflex by pleasant and unpleasant music. *International Journal of Psychophysiology*, *71*, 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.07.010>
- Russell, J.A., & Mehrabian, A. (1974). Distinguishing anger and anxiety in terms of emotional response factors. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *42*, 79-83. <http://dx.doi.org/10.1037/h0035915>
- Schicatano, E.J., & Blumenthal, T.D. (1998). The effects of caffeine and directed attention on acoustic startle habituation. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *59*, 145-150.
- Schmajuk, N.A., Larrauri, J.A., De la Casa, L.G., & Levin, E.D. (2009). Attenuation of auditory startle and prepulse inhibition by unexpected changes in ambient illumination through dopaminergic mechanisms. *Behavioural Brain Research*, *197*, 251-261. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.08.030>
- Schmid, A., Koch, M., & Schnitzler, H.U. (1995). Conditioned pleasure attenuates the startle response in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, *64*, 1-3. <https://doi.org/10.1006/nlme.1995.1037>
- Swerdlow, N.R., Braff, D.L., & Geyer, M.A. (2000). Animal models of deficient sensorimotor gating: what we know, what we think we know, and what we hope to know soon. *Behavioural pharmacology*, *11*, 185-204.
- Swerdlow, N.R., Karban, B., Ploum, Y., Sharp, R., Geyer, M.A., & Eastvold, A. (2001). Tactile prepuff inhibition of startle in children with Tourette's syndrome: in search of an "fMRI-friendly" startle paradigm. *Biological psychiatry*, *50*, 578-585.
- Swerdlow, N.R., Stephany, N., Wasserman, L.C., Talledo, J., Shoemaker, J., & Auerbach, P.P. (2003). Amphetamine Effects on Prepulse Inhibition Across-Species: Replication and Parametric Extension. *Neuropsychopharmacology*,

28, 640-650. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300086>

Temple, R.O., & Cook, E.W. (2007). Anxiety and defensiveness: Individual differences in affective startle modulation. *Motivation and Emotion*, 31, 115-123. <https://doi.org/10.1007/s11031-007-9062-0>

Vico, C., Guerra, P., Robles, H., Vila, J., & Anllo-Vento, L. (2010). Affective processing of loved faces: Contributions from peripheral and central electrophysiology. *Neuropsychologia*, 48, 2894-2902. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.05.031>

Vrana, S.R., Spence, E.L., & Lang, P.J. (1988). The Startle Probe Response: A New Measure of Emotion? *Journal of Abnormal Psychology*, 97, 487-491. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.97.4.487>

Watson, D., & Tellegen, A. (1985). Toward a consensual structure of mood. *Psychological Bulletin*, 98, 219–235.

Wu, H., Luo, L., Dai, J., Yang, S., Wang, N., & Luo, Y. (2016). Event-Related Potential Responses to Beloved and Familiar Faces in Different Marriage Styles: Evidence from Mosuo Subjects. *Frontiers in Psychology*, 7, 159. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00159>

Yeomans, J.S., Lee, J., Yeomans, M.H., Steidl, S., & Li, L. (2006). Midbrain pathways for prepulse inhibition and startle activation in rat. *Neuroscience*, 142, 921-929. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.025>

Acknowledgments

This study was funded by PSI2015-64965-P (MINECO/FEDER) grant.

Figure captions:

Figure 1: Simplified diagram of circuits that mediate startle response and prepulse inhibition. See text for additional details.

Figure 2: Distribution of the Pulse-alone and Prepulse-pulse trials for the pre-experimental and the Experimental stages. For half of the participants the first trial in the experimental phase comprised the presentation of the loved face, and for the other half the neutral face.

Figure 3. Mean startle response (μV) (left section) and mean percent PPI (right section) as a function of induced affect condition (positive vs. neutral). Error bars represent SEM.

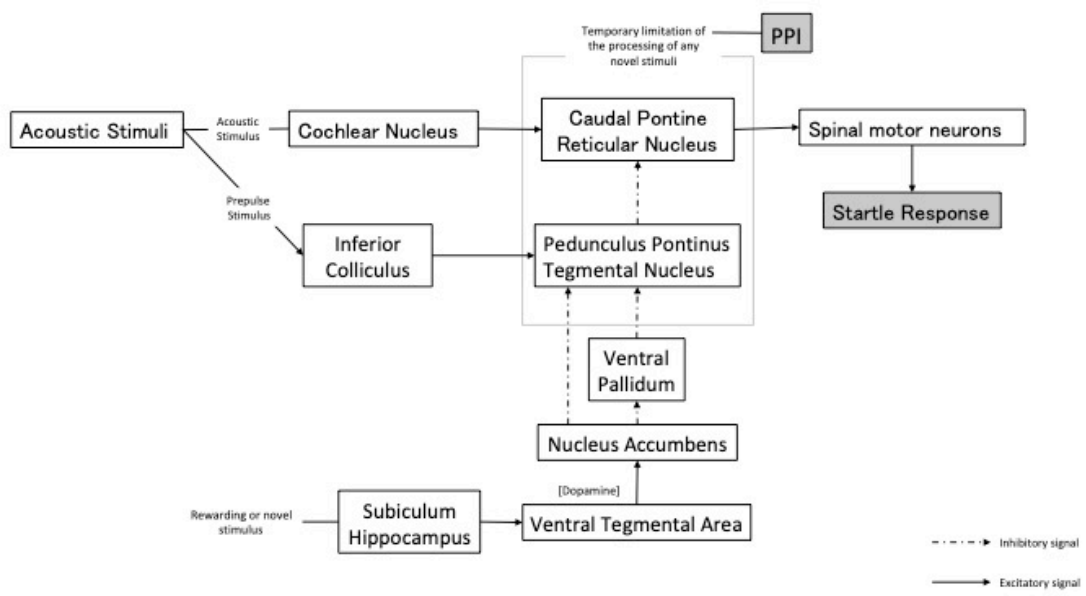


Figure 1.

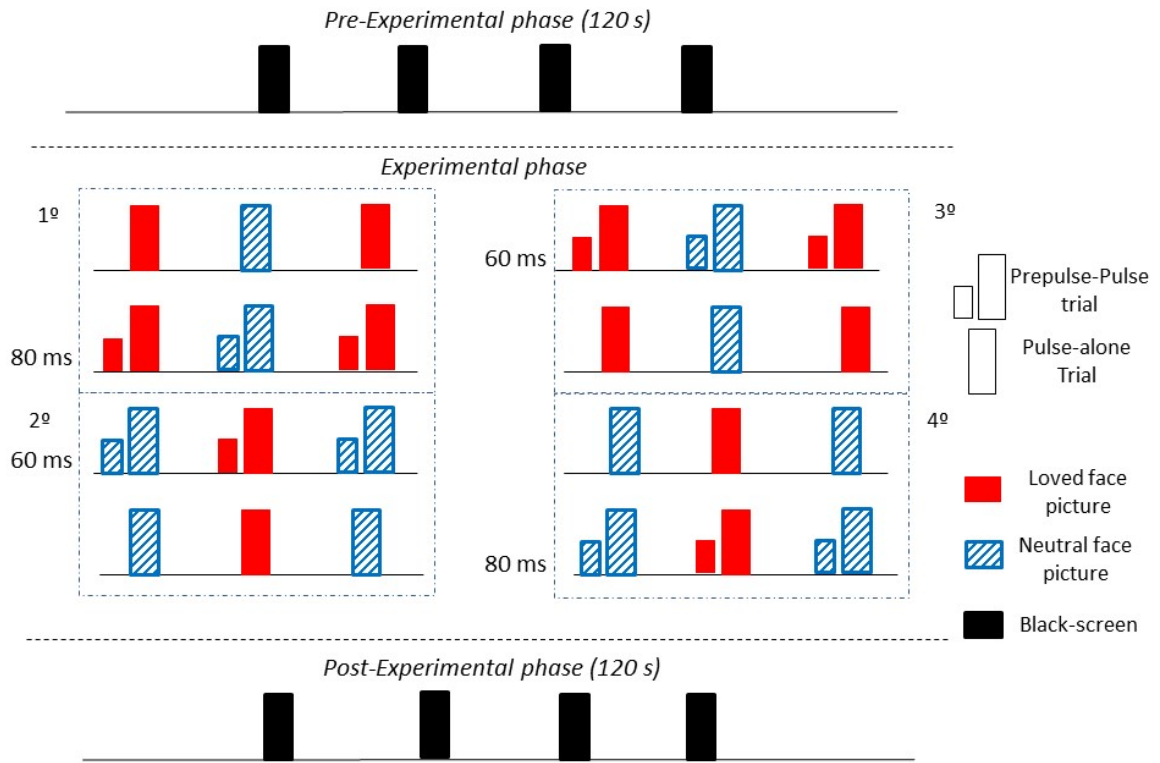


Figure 2.

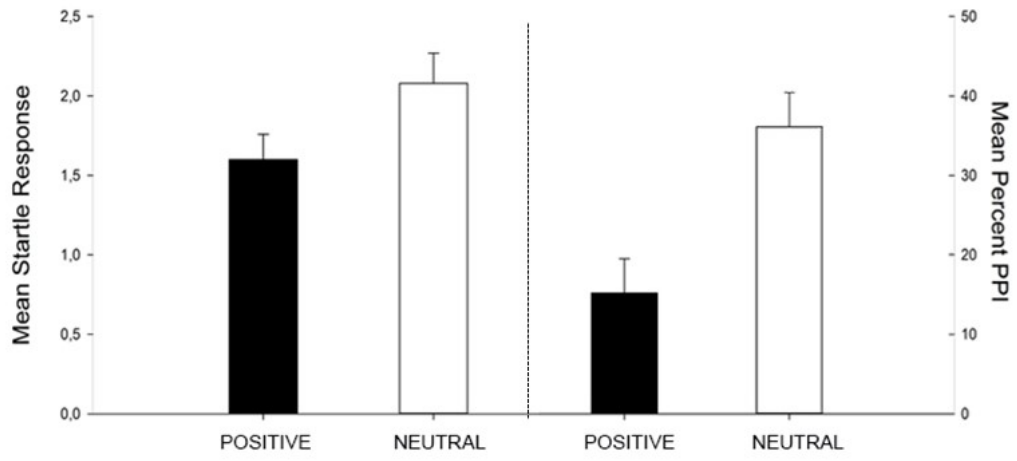


Figure 3.

Compliance with Ethical Standards.

Juan C. Ruiz-Salas declares that he has no conflict of interest. Luis G. De la Casa declares that he has no conflict of interest.

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. Seville University's ethical committee approved the study.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

**A.3. Frustración y Expectativas
no cumplidas. Estudios sobre
Contraste Consumatorio**

5. FRUSTRACIÓN Y EXPECTATIVAS NO CUMPLIDAS. ESTUDIOS SOBRE CONTRASTE CONSUMATORIO

JUAN CARLOS RUIZ SALAS Y M.^a AUXILIADORA MENA PEINADO
Universidad de Sevilla

5.1. Dolor psicológico – frustración

Enrique vio una foto de una mujer en una aplicación de citas y le dio un “*me gusta*” que fue correspondido a los pocos minutos por ella. Después de unos días *chateando*, Enrique y Ana decidieron quedar en una sofisticada cafetería para conocerse. Cuando llegó al local, Enrique se sintió engañado y muy desilusionado porque la chica que acababa de conocer ni siquiera se parecía a la de la foto de la aplicación con la que suponía que había estado hablando varios días.

El ambiente o el contexto es crítico no solo en nuestro desarrollo, sino que además lo es en la determinación de casi todos nuestros

comportamientos. Actuamos de la forma en la que lo hacemos por la acción de los incentivos que son aquellos estímulos del ambiente, que pueden ser positivos o negativos, que motivan nuestro comportamiento. Por ejemplo, si nos pagan dinero por cantar en una fiesta, el dinero que nos den es el incentivo para realizar ese comportamiento concreto. En el ejemplo inicial, el hecho de que la chica que le había gustado a Enrique en la aplicación le diera un *me gusta*, provocó que Enrique quisiera quedar con ella para conocerla. Enrique se creó unas expectativas de Ana que no fueron cumplidas cuando se conocieron. Los incentivos, por tanto, están relacionados con algunos procesos psicológicos como la expectativa, la motivación, la emoción y la memoria. De hecho, Torres y Papini (2017) definen que existe una relatividad de incentivos cuando se produce una distorsión en el valor absoluto de un incentivo cuando tenemos expectativas de diferente valor sobre este. Enrique esperaba conocer a una chica, pero al verla resultó no ser la chica que aparecía en la foto. Sin duda, se sintió dolido tras el encuentro. Pero... ¿le dolía específicamente alguna parte de su cuerpo?, ¿se siente rechazado como posiblemente se haya sentido la chica con la que se ha reunido? o ¿se siente frustrado y desilusionado porque esperaba encontrarse con otra persona?

Para responder a estas preguntas debemos tener en cuenta que la sensación de dolor, como la que puede sentir Enrique, tiene una dimensión física, social y psicológica. La dimensión física del dolor hace referencia a las molestias causadas por lesiones o enfermedades. La dimensión social del dolor se desencadena por situaciones de rechazo, de exclusión, de separación o de pérdidas en situaciones que involucran a otros individuos (MacDonald y Jensen-Campbell, 2011; Papini y cols., 2015). En este caso tenemos que distinguir entre un dolor que ha sido provocado por una situación real y un dolor provocado por la anticipación de una situación y que, por tanto, no es real. Es complicado diferenciarlos ya que en muchas situaciones se pueden inducir estados desagradables que engloban tanto emociones reales como anticipadas (MacDonald y Leary, 2005). Por ejemplo, en el caso de Ana

la emoción real puede ser descrita como sentimientos negativos por haber sido rechazada, la forma anticipada podría describirse como una anticipación de la amenaza social de sentirse rechazada que sentiría ante situaciones similares que se le presenten en el futuro. En investigaciones con humanos, el dolor social se ha estudiado utilizando métodos tradicionales de la psicología social combinados en ocasiones con técnicas de imagen cerebral que muestran que las mismas áreas que se activan cuando una persona siente un dolor físico también se activan con el “dolor emocional” en situaciones de exclusión social (Eisenberger, Lieberman y Williams, 2003). Investigaciones análogas a estas se han llevado a cabo en primates no humanos y otros animales utilizando el procedimiento de separación madre-cría (Panksepp, 1998). Por último, la dimensión psicológica se ve afectada por muchas situaciones de nuestro día a día como la que hemos descrito al inicio del capítulo que nos genera ese sentimiento incómodo que podemos llamar dolor psicológico, frustración, desilusión o decepción (Flaherty, 1996; Papi- ni, Wood, Daniel y Norris, 2006).

Aunque todos en algún momento de nuestra vida hemos sentido o sentiremos frustración, es complicado definir explícitamente esta dimensión psicológica. Podríamos considerarla como un estado natural que ocurre en respuesta a ciertos eventos especialmente relacionados con situaciones de pérdida, de dolor, de fracaso, de decepción, de vergüenza o de culpa (Eisenberger y Lieberman, 2004; Jollant y cols., 2019). Shneidman (1993, p. 145) propuso definir el dolor psicológico como “una experiencia introspectiva de emociones negativas como ira, desesperación, miedo, vergüenza, pena, culpa, desesperanza, soledad y pérdida”. Como un intento de dar una definición más unificada, Meerwijk y Weiss (2011, p. 410) propusieron definirlo como “un sentimiento duradero, insostenible y desagradable que resulta de una valoración u opinión negativa de una incapacidad o deficiencia de uno mismo”. Desde el enfoque de la psicología experimental podríamos referirnos al dolor psicológico como las consecuencias emocionales aversivas fruto de la exposición a situaciones de pérdidas o

disminución de recompensa en comparación con la que se esperaba (Papini y cols., 2006). Por continuar con el ejemplo inicial de Enrique, él había generado unas expectativas sobre Ana (incentivo) que fueron menores en base a lo que esperaba, lo que produjo un sentimiento de desilusión. Una gran diferencia entre el dolor físico y el psicológico es la falta de un componente sensorial en este último tipo. En situaciones en las que nos damos cuenta que la recompensa real es menor de la que esperábamos, es decir, cuando detectamos una discrepancia negativa significativa que provoca frustración o dolor psicológico tenemos que considerar que este sentimiento o emoción no se produce por la acción concreta de ningún evento sensorial específico, sino porque realizamos una comparación entre los valores de los incentivos reales y anticipados, es decir, recuperados de la memoria en base a nuestra experiencia (Papini y cols., 2015). Por tanto, la frustración provocada por este tipo de situación es un estado emocional interno inducido por una disminución, inaccesibilidad u omisión inesperada de una recompensa. Cuando esta emoción se desencadena en una situación de devaluación u omisión de la recompensa se llama *frustración primaria*, mientras que cuando la emoción se anticipa, basándose en estímulos condicionados relacionados con disminución de recompensas u omisiones pasadas, se llama *frustración secundaria* (Amsel, 1992; Papini y cols., 2015). En estos casos tiene sentido que se produzcan consecuencias en el comportamiento y también poderosas emociones negativas como estrés, ansiedad, desesperación, angustia, así como conflictos, comportamientos agresivos, respuestas de evitación, síntomas depresivos y otras muchas (Huston, Silva, Komorowski, Schulz y Topic, 2013).

La mayoría de las situaciones que nos generan dolor psicológico o frustración están vinculadas a condiciones de pérdida. Este tipo de evento se podría clasificar en tres grupos: en el primero de ellos, la devaluación se produce cuando la recompensa se reduce, pero no se elimina completamente. El segundo grupo tendría que ver con la omisión de la recompensa por completo. Por último, se puede producir

una obstrucción de la recompensa, con obstáculos que impiden o hacen más difícil la obtención de la misma (Ortega, Solano, Torres y Papini, 2017). Veremos algunos ejemplos más detallados de cada uno de estos tipos más adelante.

5.2. Significación en la vida diaria

La mayoría de los organismos muestran comportamientos flexibles para obtener recompensas biológicamente relevantes como comida, un refugio o potenciales compañeros sexuales. Si no se consiguen obtener estas recompensas puede quedar amenazada la posibilidad de reproducirse. Esta presión selectiva ha provocado que se desarrollen diferentes formas de adaptarse a la omisión o devaluación de las recompensas (Papini, 2014). En este caso, en los mamíferos específicamente, estas estrategias de adaptación que son provocadas por el dolor psicológico promueven una ruptura del vínculo que existía con los incentivos, ahora que han cambiado o han desaparecido y, por tanto, una redirección del comportamiento hacia otras fuentes de recompensas (Papini, 2002, 2003, 2006).

Como hemos dicho previamente, las situaciones asociadas a pérdida de recompensa son, además, una gran fuente de activación emocional y de conflicto en humanos (Papini y cols., 2015). La Escala de Reajuste Social (Holmes y Rahe, 1967) es un instrumento que ha sido utilizado para evaluar los eventos estresantes de la vida. Los eventos relacionados con experiencias que conllevan pérdidas como, por ejemplo, la muerte del cónyuge o de un familiar cercano, un divorcio o una separación matrimonial, condena de prisión, un despido del trabajo o la jubilación son los que tienen una puntuación más alta en esta escala (Scully, Tosi y Banning, 2000). Investigaciones clínicas han mostrado que la separación o pérdida de un ser querido van seguidas de alteraciones emocionales y físicas que incluyen alteraciones de la función autonómica y de los patrones del sueño, inmunosupresión e, incluso,

un incremento de la mortalidad (Bartrop, Lazarus, Luckhurst, Kiloh y Penny, 1977; Hall y Irwin, 2001; Papini y cols., 2006), además de aumentar el riesgo de iniciar un trastorno depresivo, ansiedad, estrés o trastornos relacionados (Huston y cols., 2013) o, incluso, aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares en niños cuyos padres están separados o divorciados (McEwen, 2003).

En algunos casos, la pérdida de un ser querido o de bienes provoca una experiencia traumática y puede contribuir al desarrollo y severidad de los síntomas del Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT; Papini y cols., 2015). El TEPT es un trastorno de ansiedad caracterizado por la persistencia de síntomas tales como el recuerdo recurrente de la experiencia traumática, evitación de personas o pensamientos relacionados con el mismo, emociones negativas persistentes, hipervigilancia y deterioro en el ámbito social y ocupacional, entre otros (American Psychiatric Association, 2013). El TEPT puede desencadenarse por exposición directa a eventos como combates militares, ataques violentos personales, torturas, terremotos, accidentes serios o ser diagnosticado de una enfermedad que amenace la supervivencia (Papini y cols., 2015). Por ejemplo, después del atentado terrorista del 11-S, en las Torres Gemelas en New York, aumentó el número de demandas al servicio de salud mental de aquellas personas que habían sufrido pérdidas personales (Galea y cols., 2002).

El estrés crónico asociado a situaciones prolongadas de pérdidas de recompensas ha sido asociado a un mayor riesgo de comenzar un trastorno depresivo con sintomatología severa (Carvalho, Trent y Hopko, 2011; Huston y cols., 2013). Las consecuencias de estos episodios tienden a ser más intensas en personas que han vivido eventos traumáticos o que están bajo tratamiento psiquiátrico en el momento de la pérdida (Franklin Young y Zimmerman, 2002). Un estudio de Sirin y Rogers-Sirin (2015) revela que la mayoría de niños refugiados sirios han sufrido varios eventos vitales críticos como la pérdida de un miembro de la familia por situaciones de guerra o porque los separaron en diferentes campos de refugiados. De estas situaciones

de pérdida, unidas a otras muchas variables propias de este miserable escenario podría derivarse un gran dolor psicológico. Es significativo resaltar la prevalencia de tasas altas de depresión, ansiedad o TEPT en estos niños refugiados (Buchmüller, Lembcke, Busch, Kumsta y Leyendecker, 2018; Sirin y Rogers-Sirin, 2015). También aquellos refugiados de Guatemala que presenciaron la desaparición de otras personas o la muerte violenta de algún familiar o amigos tras la guerra civil presentaban síntomas de ansiedad y angustia, incluso 20 años después del conflicto bélico (Sabin, Cardozo, Nackerud, Kaiser y Varese, 2003).

5.3. El procedimiento de contraste sucesivo negativo consumatorio

Desde hace mucho tiempo se ha estudiado el dolor psicológico entendiéndolo como un estado aversivo inducido por una omisión o devaluación de recompensa real o anticipada en un contexto no-social (MacDonald y Jensen-Campbell, 2011; Papini y cols., 2015). Aunque este fenómeno tradicionalmente se ha investigado en relación con el aprendizaje y otros procesos cognitivos más que en términos de emoción (Delamater, 2004) podríamos considerar que cualquier protocolo experimental es apto para inducir el dolor psicológico siempre que esté relacionado con protocolos de reducción de recompensas (omisión o devaluación; Papini y cols., 2015).

Tradicionalmente la frustración se ha estudiado utilizando procedimientos en los que los animales, roedores específicamente, responden a una recompensa dada en función de su experiencia previa con otros reforzadores (Torres y cols., 2005), comparando la cantidad y la calidad de esta recompensa presente y respondiendo consecuentemente (Leszczuk y Flaherty, 2000). Un ejemplo del cambio en el valor de incentivo de la recompensa es el paradigma de CSN que consiste, básicamente, en la supresión del comportamiento observado en animales cuando se cambia de una mayor magnitud de reforzamiento a una menor, comparados con aquellos animales que reciben el menor refuerzo

durante todo el experimento (Torres y cols., 2005). Hay varios procedimientos diseñados para evaluar la relatividad entre incentivos y consideramos que es necesario explicar detenidamente la terminología sobre este tema para una mejor comprensión del fenómeno en sí. Cuando hablamos de “contraste” nos referimos a una diferencia (aparentemente) exagerada entre dos reforzadores en una situación determinada (Flaherty, 1996). El contraste implica siempre una comparación entre dos recompensas: una que está presente y la otra que puede estarlo, ser recordada o que se anticipa (Torres y Papini, 2017). Refiriéndonos al efecto de “contraste sucesivo” hacemos referencia normalmente a un único cambio en la cantidad y/o calidad de la recompensa que ocurre tras varias sesiones. El cambio en el valor del incentivo puede ser de mayor a menor (contraste sucesivo negativo, CSN) o de menor a mayor magnitud (contraste sucesivo positivo, CSP). El contraste sucesivo, positivo o negativo, ha sido estudiado en situaciones consumatorias (contraste sucesivo consumatorio, CSNc) e instrumentales (contraste sucesivo instrumental, CSNi). Las respuestas instrumentales son evaluadas antes de que el animal tenga contacto directo con el incentivo y son, por tanto, anticipadas. Las respuestas consumatorias producen una interacción con el incentivo, normalmente respecto al consumo como pueden ser la frecuencia del lameteo, el tiempo en contacto con la recompensa y el consumo de líquidos. En un experimento de CSNc el efecto de disminución de la recompensa es evaluado como conducta consumatoria, normalmente con una disminución en el porcentaje de la concentración de sucrosa (por ejemplo, del 32 al 4%). Esta disminución provoca una supresión temporal del consumo comparado con el consumo de un grupo expuesto siempre a la solución al 4% (Torres y Papini, 2017). Dicho esto, nos vamos a centrar, esencialmente, en el paradigma de CSNc debido a su utilidad como modelo para estudiar el dolor psicológico o frustración.

Como hemos mencionado previamente, la mayoría de las situaciones que nos generan dolor psicológico o frustración están vinculadas a condiciones de pérdida. Y estos eventos podríamos clasificarlos de

acuerdo con Ortega y cols. (2017) en tres grandes grupos: devaluación, omisión u obstrucción de la recompensa. De acuerdo al primero de ellos, tendríamos como ejemplos el CSNc o el CSN instrumental (Flaherty, 1996). Como ejemplo de la omisión de la recompensa encontramos el paradigma de extinción apetitiva (Norris, Pérez-Acosta, Ortega y Papini, 2009). Desde esta perspectiva, tras dejar de reforzar una conducta que hasta ese momento había sido reforzada en varios ensayos, se aprecia un aumento inicial de las respuestas del animal que después se ven reducidas. En la extinción apetitiva, la omisión inesperada de la recompensa puede ser una experiencia frustrante que provoca un amplio repertorio conductual en ratas: el citado incremento inicial en el número de respuestas (*extinction burst or spike*), agresión, agitación, vocalizaciones ultrasónicas, respuestas de ansiedad, escape, inmovilización, respuestas alternativas a la recompensa y comportamientos de búsqueda, entre otros (Huston y cols., 2013; Papini y Dudley, 1997). Pocos ejemplos, sin embargo, encontramos de la obstrucción de respuesta. Kramer y Rosenblum (1970) estudiaron respuestas cuantitativas y cualitativas desencadenadas por situaciones de frustración en bebés de un año. En este experimento, y tras obtener datos sobre el comportamiento basal de los niños, se le presentaba un objeto llamativo que todos buscaban e intentaban activamente cogerlo. Posteriormente colocaban un obstáculo, una pantalla de cristal transparente, entre el niño y el objeto que impedía que lo cogiera desencadenando un afecto negativo en los bebés.

El paradigma de CSNc ha sido estudiado en muchas especies de mamíferos como las ratas (Cuenya y cols., 2012), ratones (Mustaca y cols., 2000), ovejas (Catanese, Freidin, Cuello y Distel, 2011), monos (Tinklepaugh, 1928), chimpancés (Cowles y Nissen, 1937) y humanos (Cuenya, Kamenetzky, Fosachecha y Mustaca, 2013; Kobre y Lipsitt, 1972), entre otros. Sin embargo, el efecto de contraste no se observa en animales vertebrados no mamíferos como peces *goldfish* (Couvillon y Bitterman, 1985), tortugas (Papini y Ishida, 1994), palomas (Papini, 1997) o sapos (Muzio y cols., 2011). De hecho, en estos animales se observa

un efecto inverso de contraste ya que son capaces de discriminar entre diferentes magnitudes de reforzador en la fase *pre-shift*, pero después de la devaluación del mismo o no muestran ningún cambio o lo hacen gradualmente (Muzio y cols., 2011). En base a esto, algunos autores defienden que el circuito cerebral subyacente a esta frustración secundaria, eliciteda por el paradigma de CSN, puede ser específico para los mamíferos (Papini y cols., 2006). Sin embargo, hay algunas excepciones de algunos animales no mamíferos en los que se encuentra el efecto de contraste como son en algunos pájaros (Freidin, Cuello y Kacelnik, 2009), aunque como hemos dicho anteriormente no se da el efecto en palomas ni en algunos insectos como las abejas (Wiegmann y Smith, 2009) o abejorros (Waldron, Wiegmann y Wiegmann, 2005).

5.4. Aproximaciones teóricas

Como ya hemos mencionado, muchas de las situaciones aversivas a las que nos enfrentamos en la vida diaria están vinculadas a pérdidas o disminuciones de recompensas esperadas, llamadas dolor psicológico o frustración, que se producen ante expectativas no cumplidas (Papini y cols., 2006). Históricamente, varias teorías intentaron explicar los mecanismos subyacentes al efecto de frustración. La mayoría de ellas intentaban evaluar factores emocionales y cognitivos implicados en este fenómeno, mientras que otras intentaban explicar otros componentes involucrados o sus bases neurofisiológicas. Estas teorías, que resumiremos brevemente en este capítulo, podemos clasificarlas en tres grupos: emocionales, cognitivas y mixtas (Justel, Ruetti y Mustaca, 2010).

5.4.1. Teorías emocionales

Las teorías basadas en factores emocionales y/o motivacionales son las que recibieron mayor apoyo empírico a lo largo del estudio de la

frustración. Nos centraremos en la teoría de Amsel (1958, 1992) que explica la frustración desde un punto de vista asociativo y en la teoría de Gray (Gray, 1987; Gray y McNaughton, 2008) que realizó aportaciones neurofisiológicas sobre esta primera teoría.

Teoría de la frustración de Amsel

Amsel, a finales de los años 50 del siglo pasado, elaboró una hipótesis asociativa para explicar el concepto de expectativa y cómo el aprendizaje se regula en función de la misma. Según su teoría de la frustración y el aprendizaje disposicional (Amsel, 1958, 1992), el animal aprende a anticipar la recompensa recibida en el contexto experimental gracias a la presencia de claves contextuales que la anuncian. Cuando la recompensa se omite inesperadamente desencadena una respuesta emocional innata aversiva, la frustración primaria (Justel y cols., 2010). Se trata de una reacción incondicionada y aversiva que ejerce un efecto motivacional parecido al *drive* o *arousal* (Mustaca, 2017). Una vez que se produce la devaluación, las claves que indicaban la presencia de la recompensa son capaces de anticipar la frustración. Los estímulos asociados con este estado aversivo, por tanto, son capaces de provocar una expectativa condicionada de la frustración primaria en ensayos posteriores, la frustración secundaria (Baquero y Gutiérrez, 2007; Justel y cols., 2010). Las respuestas provocadas generan situaciones de conflicto y ansiedad debido a que los estímulos están asociados con dos tipos de respuestas: apetitivas y aversivas (Mustaca, 2017).

La mayoría de factores estresantes aumentan la actividad del sistema pituitario-adrenal (Herman, 2018) y los niveles de corticosterona correlacionan a veces con la ejecución de tareas que involucran aspectos emocionales. De hecho, diferentes estudios revelaron un aumento de corticosterona y adenocotriopina (ACTH), ambas hormonas relacionadas fundamentalmente con la respuesta de estrés, en el momento en el que el animal percibe la solución devaluada u

omitida, específicamente en el primer y segundo ensayo después de la devaluación u omisión de la recompensa (Flaherty, Becker y Pohorecky, 1985; Mitchell y Flaherty, 1998). Esta situación que provoca un efecto de frustración requiere que contrastemos dicha solución devaluada con el recuerdo sobre la recompensa que se había obtenido previamente. Esta comparación induce un conflicto de aproximación-evitación con la recompensa devaluada. Estudios con animales utilizan como procedimiento el CSNc que hemos descrito más arriba (Ruetti, Justel, Mustaca y Papini, 2009), en el que se presenta a los animales durante varios ensayos una solución altamente azucarada que posteriormente pasa a ser bastante menos dulce mostrando una reducción en la conducta consumatoria de los animales tras esta devaluación del reforzador. En este caso los animales al encontrarse en un estado de privación de comida tienden a aproximarse a la botella donde está el reforzador devaluado pero lo evitan por el rechazo emocional anticipado que se produce al compararlo con el reforzador recibido previamente, es decir, en función del valor relativo de los reforzadores. Este conflicto hace que el CNSc se reduzca cuando se administran fármacos ansiolíticos como el midazolam (Becker, 1986), diazepam (Mustaca, Bentosela y Papini, 2000), flurazepan (Flaherty, 1990) o el etanol (Kamenetzky, Mustaca, Pedron, Cuenya y Papini, 2009), entre otros. Este efecto de los ansiolíticos sobre la conducta consumatoria se observa especialmente durante el segundo ensayo después del cambio del reforzador (Flaherty, Grigson y Rowan, 1986) ya que parecen reducir el efecto de frustración ante la devaluación u omisión del refuerzo (Genn, Tucci, Parikh y File, 2004). Por otra parte, otros estudios han mostrado que agonistas opioides como la morfina que tiene un efecto analgésico (Rowan y Flaherty, 1987) reducen el descrito efecto de contraste y que antagonistas como la naloxona lo aumentan (Pellegrini, Wood, Daniel y Papini, 2005).

Modelo bidimensional de defensa

Otra teoría que enfatiza el rol de los factores emocionales tras la pérdida o devaluación del reforzador es la de inhibición conductual de Gray, conocida como Modelo Bidimensional de defensa (Gray y McNaughton, 2008; Gray, 1987; McNaughton y Corr, 2004). Este modelo aporta apoyo neurofisiológico a la teoría de Amsel (1992), donde se establece una equivalencia entre el miedo y la frustración. Ambos serían estados emocionales activados por la experiencia del dolor y del “no-reforzamiento”, respectivamente. Esta activación es producto del aprendizaje por lo que pueden ser considerados respuestas o estados emocionales internos condicionados. De acuerdo a la teoría de Amsel (1992), el miedo es una manifestación de estados emocionales condicionados (frustración secundaria) y el dolor (frustración primaria) un estado incondicionado.

En este modelo se explican dos dimensiones diferentes: la dirección defensiva y la distancia defensiva. La primera de ellas dependería del sistema neural del miedo, que hace referencia a aquellos comportamientos que nos alejan de la fuente de peligro, y del sistema neural de la ansiedad que hace referencia a aquellos que nos acercan. En este último, el hecho de acercarse a la fuente de peligro provoca una mayor evaluación del riesgo de la situación. El sistema del miedo es insensible a los fármacos ansiolíticos frente al de la ansiedad que responde bien a este tipo de drogas. En la segunda dimensión, la distancia defensiva, se diferencia también entre “evitación defensiva” o “acercamiento defensivo”. En la evitación defensiva, cuando la distancia percibida respecto a la fuente de peligro es pequeña, el sujeto actúa con un ataque defensivo provocado por una reacción de pánico; cuando la distancia es media, el sujeto intenta escapar o se queda congelado provocado por una reacción fóbica; cuando la distancia es grande, el sujeto no hace nada. En el acercamiento defensivo, cuando la distancia percibida es pequeña, el sujeto se queda inmóvil, congelado; cuando la distancia es media, el sujeto evalúa el riesgo y cuando es grande, no hace nada.

5.4.2. *Teorías cognitivas*

Las teorías cognitivas centran su atención en la recompensa: en su magnitud, en su procesamiento y en las respuestas que implican (Justel y cols., 2010). Aunque tradicionalmente han sido tres las teorías que explicaban, desde un punto de vista cognitivo, la frustración o efecto de contraste, actualmente, solo podemos considerar la primera de ellas, la teoría de exploración o búsqueda, como válida. Aun así, mencionamos también al menos brevemente las otras dos teorías citadas: decremento en la generalización y nivel de adaptación y promedio de incentivos.

Por lo que se refiere a la teoría de exploración o búsqueda, propone que el contraste es un fenómeno emocional y se basa en experimentos con animales a los que se les permite abandonar el sitio y trasladarse a otro lugar en el momento de la devaluación (Adelman y Maatsch, 1956; Daly, 1974; Norris y cols., 2009). Desde esta hipótesis emocional podríamos decir que los animales escapan del lugar donde se ha llevado a cabo la devaluación del reforzador que les genera frustración. Sin embargo, otra explicación podría ser que los animales se trasladan a otro sitio porque están buscando el refuerzo perdido, una hipótesis de búsqueda o exploración (Pecoraro, Timberlake y Tinsley, 1999).

En un experimento de Flaherty, Blitzer y Collier (1978) utilizando un procedimiento de CSNc en un campo abierto, se observó que aumentaban las conductas de deambulación. Este resultado puede ser explicado por la hipótesis exploratoria y por la emocional. Sin embargo, en un segundo experimento, los animales no tenían un único tubo de sacarosa sino cuatro distribuidos por todo el campo abierto. En contra de la hipótesis exploratoria que predecía que los animales buscarían con más frecuencia en cada tubo, se observó que las ratas tenían menos contacto con los bebederos nuevos y realizaban menos cambios de un tubo a otro en comparación con el grupo control no devaluado. Sin embargo, en otro experimento utilizando el mismo procedimiento pero en un laberinto radial de 4 brazos se observó que los animales buscaban más en los diferentes brazos del aparato y en

los contenedores de los mismos, comparándolos con el grupo control (Pecoraro y cols., 1999).

Actualmente, y en base a la divergencia en los resultados, ninguna de las dos hipótesis pueden ser rechazadas a la hora de explicar el efecto de contraste sino que pueden considerarse complementarias (Justel y cols., 2010).

Por otra parte, la teoría del decremento en la generalización no se considera actualmente válida para explicar el efecto de CSN, ya que existe más evidencia en contra que a favor de la misma. Capaldi (1971) propuso que la disminución en la respuesta del animal como consecuencia del cambio en el reforzador (por ejemplo: una devaluación del 32 al 4% de la disolución azucarada) se produce debido a que el nuevo estímulo (reforzador devaluado) no estaba involucrado en las condiciones iniciales de aprendizaje. El refuerzo está vinculado a una respuesta determinada de forma que cuando este cambia el animal no responde porque no tiene una asociación correcta para hacerlo. Lo que sí explica adecuadamente esta teoría es la recuperación del consumo en la fase que se lleva a cabo después del cambio en el valor del incentivo (también conocida como fase *post-shift*), ya que tras varios ensayos con el nuevo reforzador devaluado se aprende la nueva asociación. También explica que el efecto de la preexposición con el reforzador devaluado en las primeras sesiones de entrenamiento conlleva una menor reducción en el consumo y, por tanto, una menor frustración o efecto de contraste (Flaherty, 1996).

Por último, la poco estudiada teoría de Helson (1964), denominada del nivel de adaptación y promedio de incentivo, defiende que los animales evalúan los reforzadores recibidos, realizan un promedio y en base al mismo elaboran sus expectativas y juzgan los que van a recibir en el futuro. Un punto en contra de esta teoría es que predice un grado simétrico de contraste, tanto positivo como negativo que no se ha comprobado experimentalmente, ya que el contraste negativo se obtiene de forma más fácil que el positivo (Annicchiarico y cols., 2016; Flaherty, 1982). Lo que sí explica esta teoría es que, de acuerdo a la Ley

de Weber (1996), el valor de los hechos que ocurren no es absoluto sino relativo. Esto es, la devaluación de la recompensa provoca cambios conductuales no por el valor absoluto del reforzador devaluado, sino por la comparación con el reforzador que había sido obtenido previamente. De la misma forma cabría pensar, por tanto, que las situaciones se evalúan en función de nuestra historia de aprendizaje y de nuestras bases genéticas y biológicas (Justel y cols., 2010).

5.4.3. Teoría mixta: Modelo de multietapas del CSNc

Esta teoría surge como una explicación a diferentes resultados encontrados en varios experimentos en los que se administran ansiolíticos y se obtienen datos sobre los niveles de corticosterona. En algunos experimentos se observa que este tipo de drogas disminuyen el efecto de contraste a partir del segundo día de *post-shift* (Flaherty, 1996), frente a otros experimentos que encuentran diferencias desde el primer día (Genn, Tucci y cols., 2004). De la misma forma, en algunos experimentos se observa un aumento de los niveles de corticosterona en el segundo día después del cambio del incentivo y, por último, en otros experimentos se observan dichos cambios desde el primer día después de dicha devaluación (Pecoraro, de Jong y Dallman, 2009).

Flaherty (1996) plantea que esta diferencia en la efectividad de las drogas ansiolíticas o en los niveles de corticosterona se debe a la intervención de diferentes procesos psicológicos y neuroquímicos que ocurren en el contraste (ensayo 1 *post-shift*) y en su recuperación posterior (ensayos 2 *post-shift* y siguientes). La primera etapa es considerada cognitiva ya que existe un proceso en el que compara el recuerdo del reforzador devaluado con el anterior y busca al primero. Por tanto, se ven involucrados diferentes procesos como la detección del cambio, el rechazo a consumir el reforzador devaluado y la búsqueda del reforzador inicial (Justel y cols., 2010). La segunda etapa, de recuperación, es justo el mecanismo contrario. Cuando el reforzador

es devaluado se provoca una respuesta de estrés, con la consiguiente elevación de los niveles de corticosterona y un conflicto entre acercarse al reforzador devaluado (porque su valor absoluto al 4%, por ejemplo, sigue siendo apetecible) o retirarse (porque se compara con el reforzador inicial al 32%).

El modelo propuesto por Flaherty (1996) no se sostiene hoy día ya que en el primer ensayo de *post-shift* (en contraposición al segundo, como él defendía) se ha comprobado que se produce un aumento de los niveles de corticosterona, una disminución del efecto de CSNc si se administran ansiolíticos en el primer ensayo de *post-shift*, una recuperación más lenta al administrar corticosterona tras el primer ensayo de *post-shift* y una activación del sistema opioide. Por ello podemos pensar que los factores emocionales se activan cuando el animal empieza a consumir el reforzador devaluado, sin descartar la contribución de factores cognitivos. En este sentido, Justel y cols. (2010) consideran necesario que para que se produzca la frustración, los animales deben tener un recuerdo consolidado sobre el tipo de reforzador que recibieron durante los ensayos de *pre-shift*.

5.5. Factores implicados en el CSNc

El fenómeno conductual básico asociado al CSNc ha sido ampliamente estudiado (Flaherty, 1996; Ortega y cols., 2017; Papini y cols., 2015; Torres y Papini, 2016). En base a una clasificación establecida por Torres y Papini (2017) nos centraremos en cuatro factores principales implicados en el CSNc: detección, memoria, emoción y motivación.

5.5.1. Detección

Parece paradójico decir que para que se produzca el efecto de contraste se debe detectar el cambio en el incentivo. Cabe asumir que cualquier

disminución en la magnitud de los incentivos provoca una activación emocional en quien detecta dicho decremento (Papini y Pellegrini, 2006). En experimentos de CSNc donde la ratio test/entrenamiento es alta, es decir, donde el valor del incentivo en la fase de *post-shift* es similar o cercano al de la fase *pre-shift*, las ratas son capaces de detectar disminuciones en la magnitud de la recompensa, pero la activación emocional que se desencadena podría ser insuficiente para interrumpir la conducta consumatoria y por ende un efecto de CSNc. Las ratas entrenadas en una pista para coger varios pellets de comida y que luego disminuye a un único pellet, exhibieron un efecto de CSNi directamente proporcional al tamaño de la diferencia entre las magnitudes de las recompensas antes y después del momento del cambio (Torres y Papini, 2017). Dicho esto, con ratios test/entrenamiento altas, donde la diferencia entre las recompensas de ambas fases son pequeñas y a pesar de la ausencia de supresión del consumo, parece plausible que las ratas pueden detectar el cambio del valor del incentivo, aunque se necesite otro procedimiento para medir dicha detección (Papini y Pellegrini, 2006).

5.5.2. Memoria

Adaptarse a situaciones de CSNc implica varios procesos de memoria (Papini, 2003). Inicialmente el animal aprende a anticipar el acceso a la solución muy azucarada (32%) durante las primeras 10 sesiones. Esta memoria de expectativa es necesaria para mostrar el rechazo a la solución menos dulce (4%) una vez el animal ha detectado la discrepancia negativa entre la recompensa obtenida y la esperada. Tras la devaluación del incentivo, los animales tienen que actualizar la memoria sobre la recompensa esperada (de 32% a 4%). Esta memoria que codifica información de la nueva recompensa es denominada por Torres y Papini (2017) como *memoria alocéntrica* –una memoria del cambio ambiental–. Esta *memoria alocéntrica* reduciría

o eliminaría temporalmente la discrepancia negativa provocada por la devaluación. Esta discrepancia negativa generaría un estado emocional negativo que es codificado en la *memoria egocéntrica*. El hecho de estar recibiendo la disolución al 4% durante varias sesiones después de la devaluación hace que la relación “emoción negativa – disolución 4%” se convierta en reforzante, aunque menos que antes de la devaluación, especialmente en los animales privados de comida, por lo que estos emparejamientos provocarían una *memoria contracondicionada* de las emociones negativas, un proceso que puede disminuir el rechazo y promover la aproximación al incentivo devaluado (Amsel, 1962). Por esta razón, tanto la *memoria allocéntrica* como la *contracondicionada* contribuyen en la recuperación de la conducta consumatoria hasta los niveles del grupo control en el que no ha sido devaluado el reforzador.

Se han llevado a cabo investigaciones en las que queda demostrada la influencia de la memoria en el efecto de CSNc. Por ejemplo, Flaherty (1996) realizó experimentos con ratas en los que añadía una demora (de 1 a 32 días) entre el último día previo a la devaluación de la recompensa y el primer día después del cambio. Los resultados mostraron que desde el día 10 al 17 de demora el efecto de CSNc se veía atenuado (Ciszewski y Flaherty, 2006; Flaherty, 1996). Intervalos mayores anulaban el efecto de contraste debido, según consideraba el autor, a una disrupción de la memoria sobre la solución inicial. La administración de fármacos como la corticosterona o la D-cicloserina (agonista parcial de los receptores NMDA) administrado inmediatamente después de la primera sesión tras la devaluación, prolonga el efecto de CSNc en las sesiones posteriores (Papini y cols., 2015). Esto nos llevaría a pensar que estos tipos de fármacos, entre otros, contribuirían a la reactivación de la memoria de la recompensa devaluada. También se aumenta el efecto del CSNc con ansiolíticos como las benzodiazepinas lo que parece indicar que este tipo de fármacos, de los que se conoce bien su efecto sobre la memoria, provocaría una disrupción de la memoria allocéntrica (Torres y Papini, 2017).

5.5.3. *Emoción*

Desde las primeras demostraciones sobre la relatividad entre incentivos sabemos que las situaciones en las que se producen pérdidas o devaluación de recompensas provocan un aumento en las conductas de búsqueda de la recompensa ausente o de otras nuevas (Flaherty, 1996). Cuando se llevan a cabo experimentos con ratas en cajas experimentales pequeñas donde se devalúa una disolución azucarada del 32 al 4%, se observa un aumento en la actividad de las mismas y se mantienen más tiempo erguidas sobre las dos patas traseras (Flaherty, 1996) y en un experimento en un laberinto de brazos (radial) aumenta el comportamiento exploratorio en el brazo donde nunca habían recibido comida después del cambio en el incentivo (Flaherty, 1996). Aun así, aunque los cambios cognitivos y emocionales no son incompatibles, no hay suficiente evidencia de que el comportamiento de búsqueda sea necesario para que el efecto de contraste ocurra (Torres y Papini, 2017). De hecho, en un experimento se colocaron a las ratas dentro de un tubo de restricción de movimientos, lo que suele generar malestar en los roedores, donde, a pesar de la imposibilidad de mostrar conductas de búsqueda de la recompensa devaluada por las características físicas del tubo, las ratas seguían mostrando un efecto de contraste tras la devaluación del incentivo (López Seal, Cuenya, Suarez y Mustaca, 2013).

La omisión o devaluación inesperada de recompensa provoca cambios que generan emociones negativas como, por ejemplo, vocalizaciones de angustia parecidas a lloriqueos o sollozos, emisión de olores, relacionados con hormonas de estrés, o comportamientos agresivos que implican consecuencias conductuales, afectivas, autonómicas, hormonales e inmunológicas que afectan negativamente al comportamiento y a la salud (Papini y Dudley, 1997; Papini y cols., 2006). Un aspecto que Papini y cols. (2015) recalcan como una clara conexión con aspectos emocionales es la amplia coincidencia entre la relatividad entre incentivos y el dolor físico, lo que permite que la pérdida

y/o devaluación de incentivos pueda ser conceptualizada como dolor psicológico. De acuerdo con esto, fármacos opioides y cannabinoides reducen el efecto de CSNc, mientras que antagonistas opioides lo aumentan (Ortega y cols., 2017).

Investigaciones recientes apuntan a una conexión bidireccional entre la relatividad de incentivos, que provoca dolor psicológico y el dolor físico. En un experimento donde las ratas fueron sometidas al test de la placa caliente que les provoca dolor y utilizando el paradigma de CSNc se observó una hipoalgesia inmediatamente después de la segunda sesión después de la devaluación 32-4%, pero no después de la primera sesión. Aunque no se sabe con certeza, cabe la posibilidad de que, en situaciones de devaluación en las que se genera un conflicto, la liberación de opioides endógenos es directamente responsable de la reducción en la sensibilidad al dolor (Mustaca y Papini, 2005; Papini y cols., 2015). Por el contrario se observó un aumento del efecto de CSNc en ratas a las que se les indujo dolor físico mediante inyecciones subcutáneas de formalina o que estaban en un tubo de restricción de movimiento que les generaba estrés (Ortega, Daniel, Davis, Fuchs y Papini, 2011; Ortega y cols., 2013).

Otro aspecto importante que subraya el papel de las emociones negativas sobre el contraste es el efecto atenuador que provocan los ansiolíticos sobre el CSNc. Flaherty (1996) revisó extensamente el papel atenuador de las benzodiazepinas (midazolam, por ejemplo) y el etanol sobre el efecto de contraste en la segunda sesión *post-shift* pero no en la primera. Para este autor es necesario tener experiencia con la devaluación de la recompensa antes de que el ansiolítico puede hacer efecto, lo que lo llevó a proponer el modelo multietapas del CSNc, descrito previamente (Flaherty, 1996; Torres y Papini, 2017). De acuerdo con este modelo, las emociones negativas aumentan cuando los animales experimentan una etapa de conflicto de aproximación/retirada, donde los ansiolíticos disminuyen la evitación y mejoran los efectos de CSNc. Específicamente en experimentos con ratas se utiliza una caja experimental con dos compartimentos separados. En uno de ellos, las

ratas reciben una recompensa durante varias sesiones. Posteriormente no se le da la recompensa (ensayo de extinción) y se abre una puerta que comunica esta sección de la caja con el otro compartimento. Las ratas del grupo de extinción salen más rápidamente hasta la otra sección de la caja que las ratas controles que nunca habían recibido recompensa en las cajas. Este efecto fue eliminado por el bloqueo con opioides como la naloxona (Papini y cols., 2015).

La exposición a estímulos negativos o la retirada de estímulos positivos desencadenan respuestas emocionales que podrían ser parcialmente moduladas por factores genéticos (Torres y Papini, 2016). Desde esta perspectiva, estudios con ratas consanguíneas romanas son especialmente relevantes para demostrar la relación de la reducción de recompensas y las emociones negativas. Como resultado de un proceso de selección psicogenética, las ratas romanas reaccionan de distinta forma en situaciones que provocan ansiedad, mostrando las ratas de “alta-evitación” un mayor nivel de ansiedad y, por tanto, un mayor efecto de contraste que las ratas de “baja-evitación” (Torres y Sabariego, 2014). Las ratas de alta-evitación muestran también una mayor preferencia y consumo de etanol inmediatamente después de un ensayo de extinción apetitiva (Manzo y cols., 2012), un resultado que podríamos interpretar como una “auto-medicación emocional”, un concepto que desarrollaremos al final de este capítulo.

5.5.4. Motivación

El efecto de contraste no solo depende de factores externos como el valor absoluto y relativo del incentivo o de la diferencia real entre dos reforzadores (disolución azucarada 32% vs. 4%), sino que también depende del estado interno del organismo. De la misma forma, el estado motivacional interno puede provocar emociones negativas que provoquen consecuencias conductuales, neurobiológicas y hormonales (Papini y cols., 2015).

La conducta consumatoria puede verse afectada por tres factores relacionados con los cambios del estado interno o la motivación del sujeto. El primer factor es el nivel de privación de comida de los sujetos, que afecta al tamaño del efecto del contraste (Cuenya y cols., 2015; Flaherty, 1996). Los animales que están privados son más sensibles al cambio en el incentivo por lo que valoran más intensamente el cambio en el reforzador, lo que se traduce como un mayor efecto de contraste (hipótesis de aprendizaje de incentivos; Balleine y Dickinson, 1991, 1998). El segundo factor tendría que ver con la necesidad real de calorías de los sujetos. La recompensa que ha sido devaluada puede ser menos valorada por los sujetos no privados de comida que por los privados, debido a que tienen una menor necesidad de ingesta de calorías (hipótesis de la necesidad de la recompensa; Flaherty, McCurdy, Becker y D'Alessio, 1983). El último factor tendría que ver con el momento en el que los animales han sido privados (hipótesis del estado de dependencia; Torres y Papini, 2017). Según la hipótesis de aprendizaje de incentivos, la respuesta a la disolución al 4% en fase de *post-shift* dependerá del estado de privación en la fase de *pre-shift*. Por el contrario, según la hipótesis de la necesidad de recompensa, la respuesta que se dará a la disolución devaluada tendrá que ver con el nivel de privación en la fase *post-shift* (Torres y Papini, 2017).

Las primeras investigaciones sobre el efecto de la privación sobre el contraste indicaban que este solo se producía cuando los animales estaban privados de comida (Ehrenfreund, 1971; Ehrenfreund y Badia, 1962; Flaherty y Kelly, 1973). Investigaciones posteriores revelaron que el efecto de contraste se producía independientemente de la privación. Pero no solo se observó un efecto de contraste en los animales que no estaban privados, sino que este efecto de contraste era más persistente en los animales no privados. Este resultado llevó a Riley y Dunlap (1979) a separar dos propiedades reforzantes de la disolución utilizada en los experimento. Por un lado, el valor hedónico en sí mismo de cualquier sustancia dulce (Lenoir, Serre, Cantin y Ahmed, 2007) y, por otro lado, el valor calórico de la misma. En

experimentos de CSNc en los que se utiliza una disolución muy dulce que cambia a una mucho menos azucarada se produce un claro cambio en ambos sentidos tanto en el sabor (valor reforzante) como en la concentración calórica de la recompensa, por lo que se espera un efecto de contraste independientemente del nivel de privación. Se espera que en animales privados que tienen una “necesidad” real de calorías se produzca un efecto mayor de contraste que en los animales no privados, ya que no existiría tanta necesidad calórica por consumir la recompensa. Los animales privados a lo largo de las sesiones, después de haberse producido el cambio en la recompensa, aprenden que la solución devaluada (ej. 4%) tiene cierto nivel calórico, por lo que comenzarían a consumirla produciendo una disminución progresiva del efecto de contraste. Es decir, se produciría una actualización de la memoria alo-céntrica a la memoria contracondicionada. En animales no privados el valor calórico de la disolución no tendría tanta importancia, sino la diferencia real del valor hedónico. En este caso, la memoria inicial de la expectativa que los animales crean sobre la recompensa inicial hace que se mantenga el efecto de contraste después de la devaluación de la misma en el transcurso de los ensayos posteriores al cambio. En experimentos donde se induce una necesidad de azúcar, mediante la inyección de insulina exógena, se elimina el efecto de CSNc basado en la ingesta de la misma (Flaherty, 1996; Torres y Papini, 2017).

Torres y Papini (2017) consideran que el valor de la recompensa parece depender del estado interno del animal en el momento en el que consume la recompensa. Cuenya y cols. (2015) les dieron comida a ratas antes o después de cada sesión experimental en las que tenían acceso a una solución altamente azucarada durante 10 sesiones utilizando un procedimiento de CSNc. El hecho de haberles dado comida antes de la sesión experimental (en inglés, *presession feeding*) debería devaluar la solución de azúcar, mientras que el darles comida después de la sesión (en inglés, *postsession feeding*) debería, en el mejor de los casos, conseguir un efecto moderado de contraste. Mientras que los animales que no recibieron comida, en la fase *pre-shift*, antes de las

sesiones experimentales mostraron un efecto de CSNc, aquellos que sí tuvieron acceso no mostraron dicho efecto. Una explicación razonable es que el hecho de haber tenido acceso a comida antes de la sesión ha provocado que el valor de la solución al 32% haya sido menor, por lo que la disminución al 4% no habría sido significativa. Por todo esto decimos que el valor reforzante de la solución al 32% depende no solo de sus propiedades absolutas sino también del estado interno del animal en el momento de su consumo (Torres y Papini, 2017).

5.6. Bases neurales del CSNc

Los mecanismos neurales subyacentes a las experiencias de devaluación o pérdida de recompensa, que en última instancia y como consecuencia de la misma provoca el efecto de contraste en procedimientos consumatorios que hemos descrito con anterioridad, son ampliamente conocidos. La pérdida de recompensa tiene un impacto en el comportamiento cuando la devaluación u omisión del incentivo produce una reactivación de la memoria de la recompensa (Ortega y cols., 2017). Hoy día, tenemos información suficiente para hablar sobre el efecto de las manipulaciones neurales sobre el efecto de CSNc y podemos organizarla en términos de circuitos neurales. Vamos a describir las áreas cerebrales claves, aunque esto solo represente una pequeña parte de todas las zonas implicadas en este fenómeno (ver figura 5.1).

En el primer nivel del circuito descrito por Ortega y cols. (2017) encontramos aquellas áreas implicadas en el patrón de acción modal del lameteo de sabores (Jones, Fontanini y Katz, 2006). Este mecanismo es innato en las ratas y está encargado de detectar y consumir sustancias siendo fundamental para la supervivencia. Se pone en marcha ante la presencia de algún estímulo e involucra una secuencia de respuestas. Este mecanismo en sí mismo se encarga del lameteo (Flynn y Grill, 1988) pero requiere de la influencia telencefálica

para la modulación de memorias gustativas y expectativas. El núcleo parabraquial (nPb) es el área implicada en la conexión entre áreas telencefálicas y la amígdala. Si se produce una lesión bilateral electrolítica del núcleo parabraquial se elimina el efecto de la devaluación de la recompensa en situaciones consumatorias (Grigson, Spector y Norgren, 1994).

El segundo nivel involucra a aquellos circuitos que reciben y procesan los sabores y aquellos que producen *outputs* que modulan el lameteo (Ortega y cols., 2017). Este nivel engloba dos funciones principales. La primera de ellas tiene que ver con la comparación entre recompensas y la segunda con la emoción negativa que se produce cuando existen discrepancias entre los incentivos. El área principal del primero de ellos es la amígdala basolateral (ABL; Becker, Jarvis, Wagner y Flaherty, 1984), un área que responde a estímulos gustativos por las vías que recibe directamente del núcleo parabraquial (nPb) o del tálamo gustativo (Tg; Sastre y Reilly, 2006) e indirectamente de la corteza insular (cI; Lin, Roman y Reilly, 2009). La vía nPb-Tg-ABL aporta información sobre el incentivo recibido en el momento (por ejemplo, disolución azucarada devaluada al 4%). La vía nPb-Tg-cI-ABL aportaría información sobre la memoria de la recompensa esperada (la disolución al 32%). Por tanto, cabría pensar que la amígdala basolateral aporta información sobre la discrepancia entre la recompensa actual y la que se esperaba. Lesiones en cualquiera de estas áreas (ABL, nPb o Tg) eliminarían el efecto de la devaluación en el consumo por la interferencia en la comparación entre las recompensas (Reilly y Trifunovic, 2003). Sin la comparación, la conducta consumatoria simplemente se adaptaría al valor absoluto de la recompensa sin mostrar efecto de contraste (valor relativo de la recompensa). En otros experimentos donde se lesionan electrolíticamente los núcleos bilaterales de la amígdala basolateral se observa una atenuación del efecto de CNSc y una eliminación del mismo efecto tras lesiones de la amígdala bilateral medial (Becker y cols., 1984; Justel y cols., 2010). Estos experimentos muestran el complicado papel de la amígdala con fenómenos de

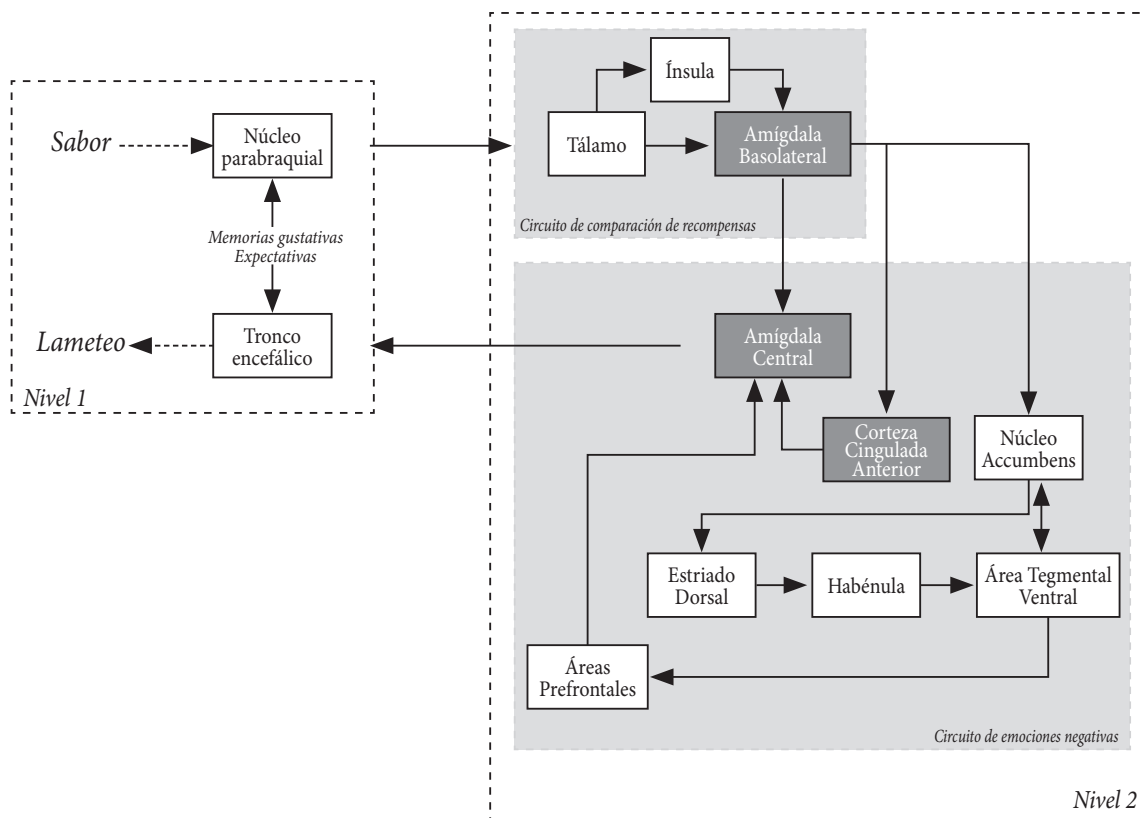


Figura 5.1. Adaptación de Ortega *et al.* (2017). Circuito neural subyacente a la devaluación de recompensas en el Contraste Sucesivo Negativo Consumatorio (CSNc).

frustración secundaria que afecta tanto a procesos de memoria como emocionales (Papini y cols., 2006).

Cuando existen discrepancias significativas entre las recompensas se activa el circuito de emociones negativas. *Outputs* desde la amígdala basolateral activan directamente la amígdala central o bien indirectamente a través de otras áreas (Paré, Quirk y Ledoux, 2004). La amígdala central es una de las áreas más importantes en la supresión del comportamiento (Kawasaki, Glueck, Annicchiarico y Papini, 2015). Desde la amígdala basolateral se envían proyecciones tanto al núcleo accumbens (nAc; Leszczuk y Flaherty, 2000) como a la corteza cingulada anterior (CCA; Gabbott, Warner, Jays, Salway y Busby, 2005). Las proyecciones ABL-nAc parecen ser las responsables de la reducción de dopamina

en el nAc durante el primer ensayo de devaluación (Genn, Ahn y Phillips, 2004). Se puede considerar que la corteza cingulada anterior tiene un rol específico en el CSNc. Experimentos donde se lesiona este área muestran que no solo no desaparece el efecto de CSNc, sino que aumenta interfiriendo en la recuperación que se inicia durante la segunda sesión después de la devaluación (Ortega, Uhelski, Fuchs y Papini, 2011). La lesión del córtex cingulado anterior no afecta a las situaciones de recompensas cuando no se producen cambios en el incentivo (fase *pre-shift*) ni al primer ensayo después de la devaluación (Norris, Ortega y Papini, 2011). Por todo ello cabe pensar que la función de la corteza cingulada anterior es atenuar el efecto de CSNc, ya que si la lesionamos se produce un aumento de la respuesta a la devaluación del incentivo. Otra interpretación de estos resultados nos lleva a concluir que la corteza cingulada anterior tiene un papel en la actualización de la memoria allocéntrica (Papini, 2003), que codifica los cambios en la estimulación ambiental comparándola con la memoria egocéntrica, que codifica información sobre las emociones a esos cambios ambientales. Las proyecciones ABL-CCA pueden ser las responsables de la influencia inhibitoria de la corteza cingulada anterior sobre la amígdala central (McDonald, 1998), lo que parece consistente con el retraso en la recuperación de la devaluación de la recompensa después de una lesión electrolítica de la corteza cingulada anterior (Ortega, Uhelski, y cols., 2011) y de la disminución en el efecto de contraste cuando se inyecta directamente diazepam sobre la amígdala central (Liao y Chuang, 2003).

De la misma forma, también parece que existe una influencia moduladora adicional sobre la amígdala central que involucra vías que conectan el nAc con el estriado dorsal y la habénula, que inhiben al área tegmental ventral (ATV). Esta inhibición del ATV puede implicar a algunas áreas prefrontales no identificadas que parecen ser las responsables de la activación de los *outputs* desde la amígdala central (Ortega y cols., 2017), lo que puede ser el resultado de conexiones excitatorias desde áreas prefrontales y amígdala basolateral y conexiones inhibitorias desde la corteza cingulada anterior.

Dicho esto cabe resaltar que para que se produzca el efecto de CSNc se requiere, al menos inicialmente, que la activación de la amígdala central sea más fuerte que las influencias corticales inhibitorias, ya que estas influencias inhibitorias juegan un rol fundamental en los procesos de recuperación (Ortega y cols., 2017).

5.7. Aplicaciones prácticas

Los seres humanos hemos utilizado las sustancias psicoactivas con diferentes propósitos como la búsqueda de placer, alcanzar un estado de éxtasis místico, aliviar dolencias físicas o tratar alguna enfermedad mental (Torres y Papini, 2016). El hecho de que consumir drogas nos permita disminuir o aliviar un estado emocional aversivo, que esté provocado por cualquier condición psicopatológica o por el mismo síndrome de abstinencia a la droga en sí, lo hace válido para considerarlo un factor precipitante de la adicción a las drogas (Ortega y cols., 2017).

Nos referiremos a esta necesidad que acabamos de describir enmarcada dentro de la “hipótesis de la auto-medicación emocional” (Khantzian, 1985). Elegimos consumir una droga en función de su capacidad para aliviar trastornos psiquiátricos o reducir emociones negativas ocasionales o persistentes provocadas por una situación negativa. Estaríamos hablando del uso de sustancias como una “necesidad” de sentirnos bien (Huffman, 2018). Esta automedicación emocional subyace a las conductas de consumo de sustancias que contribuyen al inicio, progreso, mantenimiento y/o la recaída en conductas adictivas (Torres y Papini, 2016).

Como hemos descrito, las situaciones en las que se pierden recompensas han sido sistemáticamente estudiadas en los laboratorios mediante la devaluación u omisión de una recompensa esperada que provoca una reacción emocional negativa, el dolor psicológico o frustración (Papini, Fuchs y Torres, 2015). Varios estudios sugieren que

tomar drogas después de una pérdida de recompensa puede considerarse un tipo de automedicación emocional. Manzo, Donaire, Sabariego, Papini y Torres (2015) demostraron, utilizando un procedimiento inicial de CSNc y posteriormente de preferencia al sabor, que los animales prefieren beber etanol o un ansiolítico (Clordiazepóxido) después de la experiencia de devaluación del incentivo, en comparación con aquellos que no había experimentado la devaluación o solo tenían acceso a agua. Como el etanol tiene efectos ansiolíticos en situaciones de pérdida de recompensas (Kamenetzky y cols., 2009), los autores interpretaron estos resultados en términos de la hipótesis de automedicación emocional: el estado emocional negativo inducido por la devaluación de la recompensa (efecto de CSNc) causa un incremento en el consumo de la sustancia ansiolítica (el etanol o el clordiazepóxido) que reduce la emoción negativa (Torres y Papini, 2016).

En este mismo sentido, cuando nos referimos a los seres humanos cabe decir que aquellos que se han enfrentado a situaciones de estrés emocional crónico o agudo es más probable que abusen del consumo de drogas (Briand y Blendy, 2010). De hecho, las tasas de consumo de alcohol en combatientes de guerra que padecían TEPT fue mucho mayor que en los veteranos sin TEPT (Enman, Zhang y Unterwald, 2014). De la misma forma, personas que han sufrido eventos vitales adversos como un divorcio, la pérdida de un ser querido, un despido o conflictos familiares muestran mayores tasas de consumo de alcohol, benzodiacepinas y drogas ilegales (Duffing, Greiner, Mathias y Dougherty, 2014; Hassanbeigi, Askari, Hassanbeigi y Pourmovahed, 2013; Spanagel, Noori y Heilig, 2014). Se ha observado una correlación positiva entre el dolor emocional o la frustración y el consumo de drogas con efectos ansiolíticos como el alcohol o las benzodiacepinas (Konopka, Pełka-Wysiecka, Grzywacz y Samochowiec, 2013) y algunos para aliviar la frustración como los opioides (Hassanbeigi y cols., 2013; Papini y cols., 2015).

La adicción a las drogas es un trastorno crónico recidivante caracterizado por una compulsión de buscar y consumir drogas, pérdida

de control y la aparición de un estado emocional negativo cuando la droga no está disponible (por ejemplo: disforia, ansiedad, irritabilidad, dolor físico y psicológico) (Koob, Arends y Le Moal, 2014). Los estudios que apoyan la hipótesis de automedicación emocional muestran que la recaída en el abuso de drogas está relacionada con el alivio de los síntomas de la abstinencia (Torres y Papini, 2016). Esto puede ser clave para transformar una simple conducta consumatoria (de drogas, en este caso) en un trastorno del control de impulsos y en un trastorno compulsivo que pueden ser mantenidos por el alivio de los síntomas negativos de la abstinencia. Como consecuencia, se ha demostrado que la frustración o angustia emocional generada puede desencadenar la recaída en la búsqueda y consumo de drogas.

Estos datos sugieren que los modelos de pérdidas de recompensas pueden proporcionar información útil sobre las conexiones existentes entre las emociones negativas y el consumo de drogas antes de que el animal desarrolle un comportamiento adictivo. Es importante destacar como una conducta que inicialmente se desarrolla para reducir o eliminar un estado emocional negativo generado por un evento o estímulo externo específico (devaluación del incentivo) puede transformarse y reducir emociones negativas nuevas provocadas por otros eventos internos, por ejemplo, como los síntomas de la abstinencia producidos por la privación de drogas (Torres y Papini, 2016). Esto no siempre se ha estudiado en investigaciones con humanos. Los modelos animales contribuyen a un mejor conocimiento de los mecanismos conductuales y neurobiológicos subyacentes a la adicción. Específicamente, experimentos sobre modelos animales de auto-medicación, como los que hemos descrito anteriormente, contribuyen a un mejor conocimiento de los mecanismos implicados en las situaciones que generan emociones negativas, en definitiva, frustración y en las diferentes conductas que pueden posiblemente desencadenarse para intentar aliviarla.

Referencias

- Adelman, H.M. y Maatsch, J.L. (1956). Learning and extinction based upon frustration, food reward, and exploratory tendency. *Journal of Experimental Psychology*, 52(5), 311-315.
- American Psychiatric Association. (2013). *DSM-V. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Publishing (5th ed.).
- Amsel, A. (1958). The role of frustrative nonreward in noncontinuous reward situations. *Psychological Bulletin*.
- (1962). Frustrative nonreward in partial reinforcement and discrimination learning: Some recent history and a theoretical extension. *Psychological Review*.
- (1992). *Frustration theory*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Annicchiarico, I., Glueck, A.C., Cuenya, L., Kawasaki, K., Conrad, S.E. y Papini, M.R. (2016). Complex effects of reward upshift on consummatory behavior. *Behavioural Processes*, 129, 54-67.
- Balleine, B. y Dickinson, A. (1991). Instrumental Performance Following Reinforcer Devaluation Depends upon Incentive Learning. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B*, 43(3), 279-296.
- (1998). Goal-directed instrumental action: Contingency and incentive learning and their cortical substrates. En *Neuropharmacology* (Vol. 37, pp. 407-419). Pergamon.
- Baquero, A. y Gutiérrez, G. (2007). Abram Amsel: Teoría de la Frustración y Aprendizaje Disposicional. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 39(3), 663-667.
- Bartrop, R.W., Lazarus, L., Luckhurst, E., Kiloh, L.G. y Penny, R. (1977). Depressed lymphocyte function after bereavement. *The Lancet*, 309(8016), 834-836.
- Becker, H.C. (1986). Comparison of the effects of the benzodiazepine midazolam and three serotonin antagonists on a consummatory conflict paradigm. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24(4), 1057-1064.

- Becker, H.C., Jarvis, M.F., Wagner, G.C. y Flaherty, C.F. (1984). Medial and lateral amygdectomy differentially influences consummatory negative contrast. *Physiology and Behavior*, 33(5), 707-712.
- Briand, L.A. y Blendy, J.A. (2010). Molecular and genetic substrates linking stress and addiction. *Brain Research*, 1314, 219-234.
- Buchmüller, T., Lembcke, H., Busch, J., Kumsta, R. y Leyendecker, B. (2018). Exploring mental health status and syndrome patterns among young refugee children in Germany. *Frontiers in Psychiatry*, 9(May), 212.
- Capaldi, E.D. (1971). Simultaneous shifts in reward magnitude and level of food deprivation. *Psychonomic Science*, 23(5), 357-358.
- Carvalho, J., Trent, L.R. y Hopko, D.R. (2011). The impact of decreased environmental reward in predicting depression severity: Support for behavioral theories of depression. *Psychopathology*, 44(4), 242-252.
- Catanese, F., Freidin, E., Cuello, M.I. y Distel, R.A. (2011). Devaluation of low-quality food during early experience by sheep. *Animal*, 5(06), 938-942.
- Ciszewski, W.A. y Flaherty, C.F. (2006). Failure of a Reinstatement Treatment to Influence Negative Contrast. *The American Journal of Psychology*, 90(2), 219.
- Couvillon, P.A. y Bitterman, M.E. (1985). Effect of experience with a preferred food on consummatory responding for a less preferred food in goldfish. *Animal Learning y Behavior*, 13(4), 433-438.
- Cowles, J.T. y Nissen, H.W. (1937). Reward-expectancy in delayed responses of chimpanzees. *Journal of Comparative Psychology*, 24(2), 345-358.
- Cuenya, L., Annicchiarico, I., Serafini, M., Glueck, A.C., Mustaca, A.E. y Papini, M.R. (2015). Effects of shifts in food deprivation on consummatory successive negative contrast. *Learning and Motivation*, 52, 11-21.
- Cuenya, L., Kamenetzky, G., Fosachecha, S. y Mustaca, A.E. (2013). Efecto de contraste sucesivo negativo en la valoración emocional de imágenes. *Anales de Psicología*, 29(3), 944-952.
- Cuenya, L., Sabariego, M., Donaire, R., Fernández-Teruel, A., Tobeña, A., Gómez, M.J., ... Torres, C. (2012). The effect of partial reinforcement

- on instrumental successive negative contrast in inbred Roman High- (RHA-I) and Low- (RLA-I) Avoidance rats. *Physiology and Behavior*, 105(5), 1112-1116.
- Daly, H.B. (1974). Reinforcing properties of escape from frustration aroused in various learning situations. *Psychology of Learning and Motivation – Advances in Research and Theory*, 8(C), 187-231.
- Delamater, A.R. (2004). Experimental extinction in Pavlovian conditioning: Behavioural and neuroscience perspectives. *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B: Comparative and Physiological Psychology*, 57(2), 97-132.
- Duffing, T.M., Greiner, S.G., Mathias, C.W. y Dougherty, D.M. (2014). Stress, substance abuse, and addiction. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 18, 237-263.
- Ehrenfreund, D. (1971). Effect of drive on successive magnitude shift in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 76(3), 418-423.
- Ehrenfreund, D. y Badia, P. (1962). Response strength as a function of drive level and pre- and postshift incentive magnitude. *Journal of Experimental Psychology*, 63(5), 468-471.
- Eisenberger, N.I. y Lieberman, M.D. (2004). Why rejection hurts: A common neural alarm system for physical and social pain. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(7), 294-300.
- Eisenberger, N.I., Lieberman, M.D. y Williams, K.D. (2003). Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science*, 302(5643), 290-292.
- Enman, N.M., Zhang, Y. y Unterwald, E.M. (2014). Connecting the pathology of posttraumatic stress and substance use disorders: Monoamines and neuropeptides. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 117, 61-69.
- Flaherty, C.F. (1982). Incentive contrast: A review of behavioral changes following shifts in reward. *Animal Learning y Behavior*, 10(4), 409-440.
- (1990). Effect of anxiolytics and antidepressants on extinction and negative contrast. *Pharmacology and Therapeutics*, 46(2), 309-320.
- (1996). *Incentive relativity*. Cambridge: Cambridge University Press.

- Flaherty, C.F., Becker, H.C. y Pohorecky, L. (1985). Correlation of corticosterone elevation and negative contrast varies as a function of post-shift day. *Animal Learning & Behavior*, 13(3), 309-314.
- Flaherty, C.F., Blitzer, R. y Collier, G.H. (1978). Open-Field Behaviors Elicited by Reward Reduction. *The American Journal of Psychology*, 91(3), 429.
- Flaherty, C.F., Grigson, P.S. y Rowan, G.A. (1986). Chlordiazepoxide and the determinants of negative contrast. *Animal Learning & Behavior*, 14(3), 315-321.
- Flaherty, C.F. y Kelly, J. (1973). Effect of deprivation state on successive negative contrast. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 1(5), 365-367.
- Flaherty, C.F., McCurdy, M.L., Becker, H.C. y D'Alessio, J. (1983). Incentive relativity effects reduced by exogenous insulin. *Physiology and Behavior*, 30(4), 639-642.
- Flynn, F.W. y Grill, H.J. (1988). Intraoral Intake and Taste Reactivity Responses Elicited by Sucrose and Sodium Chloride in Chronic Decerebrate Rats. *Behavioral Neuroscience*, 102(6), 934-941.
- Franklin, C.L., Young, D. y Zimmerman, M. (2002). Psychiatric patients' vulnerability in the wake of the September 11th terrorist attacks. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 190(12), 833-838.
- Freidin, E., Cuello, M.I. y Kacelnik, A. (2009). Successive negative contrast in a bird: starlings' behaviour after unpredictable negative changes in food quality. *Animal Behaviour*, 77(4), 857-865.
- Gabbott, P.L.A., Warner, T.A., Jays, P.R.L., Salway, P. y Busby, S.J. (2005). Prefrontal cortex in the rat: Projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. *Journal of Comparative Neurology*, 492(2), 145-177.
- Galea, S., Ahern, J., Resnick, H., Kilpatrick, D., Bucuvalas, M., Gold, J. y Vlahov, D. (2002). Psychological Sequelae of the September 11 Terrorist Attacks in New York City. *New England Journal of Medicine*, 346(13), 982-987.
- Genn, R.F., Ahn, S. y Phillips, A.G. (2004). Attenuated dopamine efflux in the rat nucleus accumbens during successive negative contrast. *Behavioral Neuroscience*, 118(4), 869-873.

- Genn, R.F., Tucci, S., Parikh, S. y File, S.E. (2004). Effects of nicotine and a cannabinoid receptor agonist on negative contrast: distinction between anxiety and disappointment? *Psychopharmacology*, 177(1-2), 93-99.
- Gray, J.A. (1987). *The Psychology of fear and stress*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Gray J.A. y McNaughton N. (2000). *The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system*. 2nd Edition. Oxford, UK: Oxford University Press.
- Grigson, P.S., Spector, A.C. y Norgren, R. (1994). Lesions of the pontine parabrachial nuclei eliminate successive negative contrast effects in rats. *Behavioral neuroscience*, 108(4), 714-723.
- Hall, M. e Irwin, M. (2001). Physiological indices of functioning in bereavement. En *Handbook of bereavement research: Consequences, coping, and care* (pp. 473-492). Washington: American Psychological Association.
- Hassanbeigi, A., Askari, J., Hassanbeigi, D. y Pourmovahed, Z. (2013). The Relationship between Stress and Addiction. *Procedia – Social and Behavioral Sciences*, 84, 1333-1340.
- Helson, H. (1964). *Adaptation level theory: An experimental and systematic approach to behavior*. Harper and Row (Eds.): New York.
- Herman, J.P. (2018). Regulation of Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Responses to Stressors by the Nucleus of the Solitary Tract/Dorsal Vagal Complex. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 38(1), 25-35.
- Holmes, T.H. y Rahe, R.H. (1967). The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 11(2), 213-218.
- Huffman, M.A. (2018). Self-Medication: Passive Prevention and Active Treatment. *Encyclopedia of Animal Behavior*, (September), 696-702.
- Huston, J.P., Silva, M.A.d.S., Komorowski, M., Schulz, D. y Topic, B. (2013). Animal models of extinction-induced depression: Loss of reward and its consequences. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(9), 2059-2070.
- Jollant, F., Voegeli, G., Kordsmeier, N.C., Carbajal, J.M., Richard-Devantoy, S., Turecki, G. y Cáceda, R. (2019). A visual analog scale to measure

- psychological and physical pain: A preliminary validation of the PPP-VAS in two independent samples of depressed patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 90, 55-61.
- Jones, L.M., Fontanini, A. y Katz, D.B. (2006). Gustatory processing: a dynamic systems approach. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(4), 420-428.
- Justel, N., Ruetti, E. y Mustaca, A. (2010). Aproximaciones teóricas al estudio del contraste sucesivo negativo consumatorio. *Suma Psicológica*, 17(2), 111-123.
- Kamenetzky, G.V., Mustaca, A.E., Pedron, V.T., Cuenya, L. y Papini, M.R. (2009). Ethanol facilitates consummatory extinction. *Behavioural Processes*, 82(3), 352-354.
- Kawasaki, K., Glueck, A.C., Annicchiarico, I. y Papini, M.R. (2015). Function of the centromedial amygdala in reward devaluation and open-field activity. *Neuroscience*, 303, 73-81.
- Khantzian, E.J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *American Journal of Psychiatry*, 142(11), 1259-1264.
- Kobre, K.R. y Lipsitt, L.P. (1972). A negative contrast effect in newborns. *Journal of Experimental Child Psychology*, 14(1), 81-91.
- Konopka, A., Pełka-Wysiecka, J., Grzywacz, A. y Samochowiec, J. (2013). Psychosocial characteristics of benzodiazepine addicts compared to not addicted benzodiazepine users. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 40(1), 229-235.
- Koob, G.F., Arends, M.A. y Le Moal, M. (2014). *Drugs, addiction, and the brain*. New York: Academic Press.
- Kramer, Y. y Rosenblum, L.A. (1970). Responses to "frustration" in one-year-old infants. *Psychosomatic Medicine*, 32(3), 243-257.
- Lenoir, M., Serre, F., Cantin, L. y Ahmed, S.H. (2007). Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS ONE*, 2(8), e698.
- Leszczuk, M. y Flaherty, C.F. (2000). Lesions of nucleus accumbens reduce instrumental but not consummatory negative contrast in rats. *Behavioural Brain Research*, 116(1), 61-79.

- Liao, R.M. y Chuang, F.J. (2003). Differential effects of diazepam infused into the amygdala and hippocampus on negative contrast. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 74(4), 953-960.
- Lin, J.Y., Roman, C. y Reilly, S. (2009). Insular Cortex and Consummatory Successive Negative Contrast in the Rat. *Behavioral Neuroscience*, 123(4), 810-814.
- Lopez Seal, M.F., Cuenya, L., Suarez, A.B. y Mustaca, A.E. (2013). Consummatory suppression due to incentive downshift is not a consequence of enhanced search behavior. *Behavioural Processes*, 98, 69-71.
- MacDonald, G., Jensen-Campbell, L.A. y American Psychological Association (2011). *Social pain: Neuropsychological and health implications of loss and exclusion*. En G. MacDonald y L.A. Jensen-Campbell (Eds.). Washington: American Psychological Association.
- MacDonald, G. y Leary, M.R. (2005). Why does social exclusion hurt? The relationship between social and physical pain. *Psychological Bulletin*, 131(2), 202-223.
- Manzo, L., Donaire, R., Sabariego, M., Papini, M.R. y Torres, C. (2015). Anti-anxiety self-medication in rats: Oral consumption of chlordiazepoxide and ethanol after reward devaluation. *Behavioural Brain Research*, 278, 90-97.
- Manzo, L., Gómez, M.J., Callejas-Aguilera, J.E., Fernández-Teruel, A., Papini, M.R. y Torres, C. (2012). Oral ethanol self-administration in inbred Roman high- and low-avoidance rats: Gradual versus abrupt ethanol presentation. *Physiology & Behavior*, 108, 1-5.
- McDonald, A.J. (1998). Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Progress in Neurobiology*, 55(3), 257-332.
- McEwen, B.S. (2003). Early life influences on life-long patterns of behavior and health. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 9(3), 149-154.
- McNaughton, N. y Corr, P.J. (2004). A two-dimensional neuropsychology of defense: Fear/anxiety and defensive distance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28(3), 285-305.

- Meerwijk, E.L. y Weiss, S.J. (2011). Toward a unifying definition of psychological pain. *Journal of Loss and Trauma*, 16(5), 402-412.
- Mitchell, C. y Flaherty, C. (1998). Temporal dynamics of corticosterone elevation in successive negative contrast. *Physiology and Behavior*, 64(3), 287-292.
- Mustaca, A.E. (2018). Frustración y conductas sociales. *Avances en Psicología Latinoamericana*, 36(1), 65-81.
- Mustaca, A.E., Bentosela, M. y Papini, M.R. (2000). Consummatory Successive Negative Contrast in Mice. *Learning and Motivation*, 31(3), 272-282.
- Mustaca, A.E. y Papini, M.R. (2005). Consummatory Successive Negative Contrast Induces Hypoalgesia. *International Journal of Comparative Psychology*, 18(4), 333-339.
- Muzio, R.N., Pistone Creydt, V., Iurman, M., Rinaldi, M.A., Sirani, B. y Papini, M.R. (2011). Incentive or habit learning in amphibians? *PLoS ONE*, 6(11), e25798.
- Norris, J.N., Ortega, L.A. y Papini, M.R. (2011). Posttrial D-cycloserine enhances the emotional memory of an incentive downshift event. *Behavioural Brain Research*, 223(2), 348-355.
- Norris, J.N., Pérez-Acosta, A.M., Ortega, L.A. y Papini, M.R. (2009). Naloxone facilitates appetitive extinction and eliminates escape from frustration. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 94(1), 81-87.
- Ortega, L.A., Daniel, A.M., Davis, J.B., Fuchs, P.N. y Papini, M.R. (2011). Peripheral pain enhances the effects of incentive downshifts. *Learning and Motivation*, 42(3), 203-209.
- Ortega, L.A., Prado-Rivera, M.A., Cárdenas-Poveda, D.C., McLinden, K.A., Glueck, A.C., Gutiérrez, G., ... Papini, M.R. (2013). Tests of the aversive summation hypothesis in rats: Effects of restraint stress on consummatory successive negative contrast and extinction in the Barnes maze. *Learning and Motivation*, 44(3), 159-173.
- Ortega, L.A., Solano, J.L., Torres, C. y Papini, M.R. (2017). Reward loss and addiction: Opportunities for cross-pollination. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 154, 39-52.

- Ortega, L.A., Uhelski, M., Fuchs, P.N. y Papini, M.R. (2011). Impairment of Recovery From Incentive Downshift After Lesions of the Anterior Cingulate Cortex: Emotional or Cognitive Deficits? *Behavioral Neuroscience*, 125(6), 988-995.
- Panksepp, J. (1998). *Affective neuroscience: the foundations of human and animal emotions*. Oxford University Press.
- Papini, M.R. (1997). Role of Reinforcement in Spaced-Trial Operant Learning in Pigeons (*Columba livia*). *Journal of Comparative Psychology*, 111(3), 275-285.
- (2002). Pattern and process in the evolution of learning. *Psychological Review*, 109(1), 186-201.
- (2003). Comparative psychology of surprising nonreward. *Brain, Behavior and Evolution*, 62, 83-95.
- (2006). Role of surprising nonreward in associative learning. *The Japanese Journal of Animal Psychology*, 56(1), 35-54.
- (2014). Diversity of Adjustments to Reward Downshifts in Vertebrates. *International Journal of Comparative Psychology*, 27(3), 420-445.
- Papini, M.R. y Dudley, R.T.T. (1997). Consequences of surprising reward omissions. *Review of General Psychology*, 1(2), 175-197.
- Papini, M.R., Fuchs, P.N. y Torres, C. (2015). Behavioral neuroscience of psychological pain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 48, 53-69.
- (2015). Behavioral neuroscience of psychological pain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 48, 53-69.
- Papini, M.R. e Ishida, M. (1994). Role of Magnitude of Reinforcement in Spaced-trial Instrumental Learning in Turtles (*Geoclemys reevesii*). *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B*, 47(1), 1-13.
- Papini, M.R. y Pellegrini, S. (2006). Scaling relative incentive value in consummatory behavior. *Learning and Motivation*, 37(4), 357-378.
- Papini, M.R., Wood, M., Daniel, A.M. y Norris, J.N. (2006). Reward Loss as Psychological Pain. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 6(2), 189-213.
- Paré, D., Quirk, G.J. y Ledoux, J.E. (2004). New Vistas on Amygdala Networks in Conditioned Fear. *Journal of Neurophysiology*, 92(1), 1-9.

- Pecoraro, N., de Jong, H. y Dallman, M.F. (2009). An unexpected reduction in sucrose concentration activates the HPA axis on successive post shift days without attenuation by discriminative contextual stimuli. *Physiology & Behavior*, 96(4-5), 651-661.
- Pecoraro, N.C., Timberlake, W.D. y Tinsley, M. (1999). Incentive downshifts evoke search repertoires in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 25(2), 153-167.
- Pellegrini, S., Wood, M., Daniel, A.M. y Papini, M.R. (2005). Opioid receptors modulate recovery from consummatory successive negative contrast. *Behavioural Brain Research*, 164(2), 239-249.
- Reilly, S. y Trifunovic, R. (2003). Gustatory thalamus lesions eliminate successive negative contrast in rats: evidence against a memory deficit. *Behavioral neuroscience*, 117(3), 606-615.
- Riley, E.P. y Dunlap, W.P. (1979). Successive Negative Contrast as a Function of Deprivation Condition Following Shifts in Sucrose Concentration. *The American Journal of Psychology*, 92(1), 59.
- Rowan, G.A. y Flaherty, C.F. (1987). The effects of morphine in the consummatory contrast paradigm. *Psychopharmacology*, 93(1), 51-58.
- Ruetti, E., Justel, N., Mustaca, A.E. y Papini, M.R. (2009). Posttrial Corticosterone Administration Enhances the Effects of Incentive Downshift: Exploring the Boundaries of This Effect. *Behavioral Neuroscience*, 123(1), 137-144.
- Sabin, M., Cardozo, B.L., Nackerud, L., Kaiser, R. y Varese, L. (2003). Factors Associated with Poor Mental Health among Guatemalan Refugees Living in Mexico 20 Years after Civil Conflict. *Journal of the American Medical Association*, 290(5), 635-642.
- Sastre, A. y Reilly, S. (2006). Excitotoxic lesions of the gustatory thalamus eliminate consummatory but not instrumental successive negative contrast in rats. *Behavioural Brain Research*, 170(1), 34-40.
- Scully, J.A., Tosi, H. y Banning, K. (2000). Life event checklists: revisiting the social readjustment rating scale after 30 years. *Educational and Psychological Measurement*, 60(6), 864-876.

- Shneidman, E.S. (1993). Commentary: Suicide as psychache. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 181(3), 145-147.
- Sirin, S.R. y Rogers-Sirin, L. (2015). *The Educational and Mental Health Needs of Syrian Children*. Migration Policy Institute.
- Spanagel, R., Noori, H.R. y Heilig, M. (2014). Stress and alcohol interactions: animal studies and clinical significance. *Trends in Neurosciences*, 37(4), 219-227.
- Tinklepaugh, O.L. (1928). An experimental study of representative factors in monkeys. *Journal of Comparative Psychology*, 8(3), 197-236.
- Torres, C., Cándido, A., Escarabajal, M.D., De La Torre, L., Maldonado, A., Tobeña, A. y Fernández-Teruel, A. (2005). Successive negative contrast in one-way avoidance learning in female roman rats. *Physiology and Behavior*, 85(4), 377-382.
- Torres, C. y Papini, M.R. (2016). Emotional self-medication and addiction. En V.R. Preedy (Ed.). *Neuropathology of drug addiction and substance misuse* (New York, Vol. 1, pp. 71-81).
- (2017). Incentive Relativity. En S.T. Vonk J. (Ed.). *Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior*. Springer, Cham. Cham: Springer International Publishing.
- Torres, C. y Sabariego, M. (2014). Incentive Relativity: Gene-Environment Interactions. *International Journal of Comparative Psychology*, 27(3), 446-458.
- Waldron, F.A., Wiegmann, D.D. y Wiegmann, D.A. (2005). Negative incentive contrast induces economic choice behavior in bumble bees. *International Journal of Comparative Psychology*, 18, 358-371.
- Weber, E.H. (1996). *E.H. Weber on the Tactile Senses* (2nd ed.). H.E. Ross y D.J. Murray (Eds.). Erlbaum (UK): Taylor & Francis.
- Wiegmann, D.D. y Smith, B.H. (2009). Incentive Relativity and the Specificity of Reward Expectations in Honey Bees. *International Journal of Comparative Psychology*, 22, 141-152.

A.4. Reward downshift is disrupted in presence of a context previously paired with morphine

**Consummatory Successive Negative Contrast is Disrupted When Tested in a Context
Associated with Morphine**

Juan Carlos Ruiz-Salas
Department of Experimental Psychology.
Universidad de Sevilla, Seville, Spain

Abstract

Consummatory successive negative contrast typically involves a reward downshift from a large to a small sucrose concentration that results in a decrease of consumption relative to an unshifted condition always exposed to the small concentration. Previous results have shown that morphine administration is effective to reduce negative contrast. On the other hand, when a neutral stimulus is associated with the effects of a drug it can either appear a conditioned response similar or opposed to the unconditioned response produced by the drug. We designed two experiments to evaluate whether negative contrast is affected by conducting the downshift stage in presence of a context previously associated with morphine. The results revealed that negative contrast was completely suppressed under such circumstances (Experiment 1). The second experiment (pending), is intended to replicate such result with additional control groups.

Key Words: Classical Conditioning; Morphine; Consummatory Successive Negative Contrast

Consummatory Successive Negative Contrast is Disrupted When Tested in a Context Associated with Morphine

When an organism is exposed to situations involving a reward loss or decrease it appears aversive emotional consequences that have been defined as equivalent to psychological pain or frustration (Papini et al., 2006). To reproduce this phenomenon with rats in the laboratory is common to allow access to the animals over a relatively long period of time (10 days) to a high concentration of sugar solution (32%), and proceed to change to a low concentration solution in a test period (4%). In such circumstances, a suppression of the consummatory behavior is observed as compared with a group that did not receive the reward downshift (Flaherty, 1996; Jiménez-García et al., 2019; Carmen Torres & Papini, 2017). This effect, known as the consummatory Successive Negative Contrast (cSNC), depends on several external factors, such as differences in the quality of the incentive (Papini & Pellegrini, 2006), or internal factors such as the animals' deprivation state (Cuenya et al., 2015; Flaherty, 1996).

Experiments with rats revealed that the unexpected omission or devaluation of an incentive induce affective, hormonal, autonomic and immunological consequences that negatively affect behavior (Papini et al., 2006; Papini & Dudley, 1997). The negative emotional state produced by such experimental situation is reduced after the administration of benzodiazepines (midazolam) or opioid agonists (morphine), that results in a reduction of the cSNC effect (Flaherty, 1996; Rowan & Flaherty, 1987; respectively). Thus, for example, Rowan and Flaherty (1987) conducted several experiments intended to analyse the effect of different doses of morphine on the cSNC. The results showed a reduction of the contrast effect when the drug was injected (4.0 and 8.0 mg / kg) during the first and second days of the downshift stage. The reduction of the cSNC effect caused by morphine was lesser than obtained after benzodiazepines administration. Interestingly, the contrast effect was restored when the morphine-injected animals were pretreated with an opioid antagonist such as naloxone.

The unconditional effect of drugs on behavior has been repeatedly demonstrated, but of special interest from a psychological perspective is the study of Pavlovian conditioning that appears when an initially neutral stimulus is repeatedly paired with the effects of drugs (e.g., Bevins & Gould, 2012). In fact, Pavlov (1927) described how

after several presentations of a sound presented a couple of minutes after the administration of morphine to a dog, the sound by itself induced the same responses produced by morphine (such as salivation, restlessness, etc.), but less intense (Pavlov, 1927). In subsequent studies, it was observed the emergence of a conditioned response after repeated pairings between the effects of cocaine and a novel context (Downs & Eddy, 1932; Tatum & Seevers, 1929). However, despite these interesting results, the study of Pavlovian associations using drugs as Unconditioned Stimuli (US) did not become a topic of wide interest until the 1970s, when Shepard Siegel published a series of experimental results highlighting the role of classical conditioning in the development of drug tolerance (e.g., Siegel, 1975, 1979). Departing from such studies, an extensive research has been carried out in recent decades in which the conditioning of different Conditioned Responses (CR) induced by drug administration has been verified, such as, for example, morphine-induced hyperthermia (for example, Saurer et al., 2008), stereotypy or hyperactivity induced by amphetamine, cocaine or apomorphine (eg, Beninger & Hahn, 1983), hyperthermia induced by amphetamine (Eikelboom & Stewart, 1981), or catalepsy induced by haloperidol (e.g., De la Casa, et al., 2020; Schmidt & Beninger, 2006).

However, the research on this field has led to apparently contradictory results, since in some cases the CR has been similar to that elicited by the drug (de Matos et al., 2010; Mena & De la Casa, 2013), but other studies have obtained CR opposed to that induced by drugs (e.g., Siegel, 2005). To solve this apparent contradiction Eikelboom & Stewart (1982) proposed that the source of these differences would be related to the effect that the drug has on the nervous system: while sometimes the CR is associated with an Unconditional Response (UR) that depends dependent on the central nervous system, on other occasions the CS would be associated with a peripheral UR that appears to compensate for the central effects of the drug. In the first case, the association between the drug and the CS would lead to a CR similar to that produced by the drug, while, in the second case, the CR would be opposite to that produced by the drug.

Returning to those studies that have showed the disruption of cSNC by morphine administration (Flaherty, 1996; Rowan & Flaherty, 1987), and considering the principles of classical conditioning using drugs as US, we can anticipate that repeated administration of morphine in presence of a same context can turn it into a CS that will evoke a response that could be either similar or opposed to that produced by the drug.

Therefore, we can anticipate that testing cSNC in presence of the conditioned context associated with morphine would result in a change of intensity in the contrast effect observed when the incentive is devaluated. In order to check this hypothesis we designed two cSNC experiments that involved repeated pairings of a differential context with the administration of 5.0 mg/kg of morphine. More specifically, two groups were included in Experiment 1: a Paired Group, in which, in parallel with the consumption of a 32% sugar solution in a given context A, morphine was administered to the animals in the presence of a second context B. A second group (Control) had access to the 32% solution exposure in one context (A), and received saline in the second context (B). The contexts were counterbalanced within groups. At time of downshift, the 4% sucrose solution was presented for the Paired and Control groups in presence of the context associated with morphine or saline, respectively. In Experiment 2 were included two groups similar to those described for Experiment 1, and an additional Unpaired group with each animal receiving saline before context exposure and morphine when the animals were removed from the experimental context (Group Unpaired).

Considering the lack of previous evidence in this specific field of research our hypothesis cannot be clearly defined, since, on the one hand, administration of morphine before testing cSNC have resulted in a reduction of the contrast effect (Rowan and Flaherty, 1987), while, on the other hand, in those experiments that used morphine as an US appeared compensatory CR (e.g., Siegel, 2005). In any case, if cSNC is modulated when tested in presence of a context associated with the drug (either by increasing or decreasing the contrast effect), it would be a highly relevant result since it could turn into a psychological technique to modulate frustration.

Experiment 1

As mentioned in the introduction, repeated drug administration in presence of the same context can result in an association between them that endow the context with the ability to induce a drug-related conditioned response that can modulate behavior. In this experiment a group of rats was injected with morphine and then exposed to the context (Group Paired), while a second group received Saline (Group Control). In addition to the described context treatment, the animals were allowed to drink in separate sessions a 32% sucrose solution during ten 5-min sessions in a different context. On days 11-13 the animals were exposed to a 4% sucrose solution in order to induce the cSNC effect, in such way that for Group Paired the downshift took place in

the context paired with the drug, and for Group Control the downshift was conducted in the context that had been paired with saline.

Method

Subjects.

Sixteen male Wistar rats, bred at the University of Seville, served as subjects. The mean *ad lib* weight was 355 g (range: 298 – 397 g). Each animal was individually housed in 40 × 20 × 24 cm Plexiglas cages with wood shavings as bedding, and maintained on a regular 12:12-h light/ dark cycle. The vivarium was illuminated by four 100-W bulbs. Animals were maintained on a 12:12 h light:dark cycle (lights on at 06:00 h). All behavioural testing was conducted during the light period of the cycle. Four days before the start of the experiment, each rat was handled 5 min daily. The day before the start of the experiment, the *ad lib* weight of each rat was registered and the correspondent deprivation regime was initiated. All experimental procedures were conducted in agreement with the guidelines established by the EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and the Spanish R.D. 53/2013.

Apparatus and drugs.

Two different contexts (counterbalanced) were used in this experiment: the first was intended to conduct the cSNC procedure, and the second was the CS paired with the drug. The first context consisted in four standard operant-conditioning chambers (32 cm wide, 25 cm long, 33 cm high) each enclosed in a sound-attenuating cage. The front and back walls were made of methacrylate, whereas the two lateral walls were made of aluminum. The floor consisted of stainless steel rods, 2mm in diameter, spaced 10mm apart (center to center). The second context consisted in four Plexiglas cages (21 cm wide, 35.5 cm. long, and 18 cm high) without any bedding, located in a different room to the vivarium that was illuminated by a single 54-W fluorescent white light.

Sucrose solutions for the cSNC procedure were prepared w/v by dissolving 4 g (or 32 g) of sucrose for every liter of tap water for 4% (and 32%) solutions. They were presented at room temperature in 150-ml bottles with stainless steel spouts attached to the front of each operant conditioning chamber (6 cm from the floor), or attached to the front of each plexiglas cage. Consumption was computed on each session by weighing the bottles before and after fluid presentation to the nearest 0.05 g using a compact scale

(Gram precision, series STB-2 K). Session length was measured with a manual stopwatch (Amarell Electronic Timer-Clock, Germany).

Morphine (5 mg/kg) was dissolved in saline solution and was intramuscularly injected in the nape of the neck.

Procedure.

Sessions 1-10 were preshift sessions in the cSNC task. Animals received 5 min of access to 32% sucrose in a specific context (A, counterbalanced). After finished each cSNC trial, one half of the rats were injected with 5 mg/kg of morphine and immediately after the injection were introduced in a different context (B, counterbalanced) for 45 min, and before return to their home cages received a saline injection (Group Paired), and the second half of rats received saline before and after context exposure (Group Control). On sessions 11-13, all animals received 5 min of access to 4% sucrose in Context B. Therefore, the downshift, in Paired group, took place in the context associated with the drug, and in Control group in a context paired with a saline injection. A summary of the experimental design appears in Table 1. The dependent variable was the amount of sucrose consumed (ml) during cSNC sessions.

Group	Days 1-10		Days 11-13 Postshift cSNC 5 min
	Preshift cSNC 5 min	Context conditioning 45 min	
Morphine	Context A 32 %	Context B Morphine	Context B 4 %
Control	Context A 32 %	Context B Saline	Context B 4 %

Table 1. Design of Experiment 1. See text for additional details.

Results

Figure 1 depicts 32% percent sucrose solution consumption during the preshift trials as a function of Groups. As can be seen in the figure, there was a progressive increase in consumption across trials for all Groups. A mixed 2 x 10 ANOVA with

Group (Paired vs. Control) and Trials as main factors, revealed a significant main effect of Trial, $F(9,126)=13.82$, $p<.001$, $\eta^2 = .49$, due to the progressive increase of sucrose consumption across trials. The Group x Trials interaction was also significant, $F(9,126)=2.51$, $p<.05$, $\eta^2 = .15$. An analysis of simple effects revealed that the interaction was due to a reduction in consumption for the Control group on day 6. Finally, the main effect of Group was non-significant ($F(1,14) < 1$).

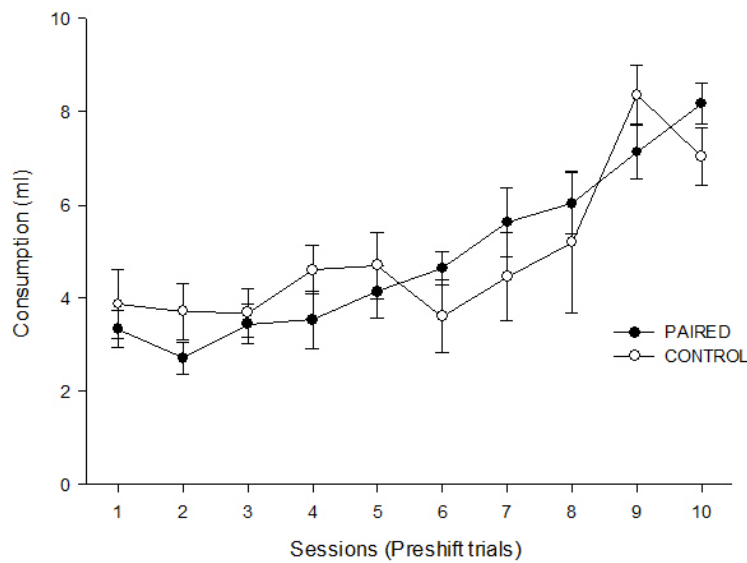


Figure 1. Mean 32% sucrose solution consumption for the pre-shift trials as a function of Groups (error bars represent SEMs).

Figure 2 depicts mean sucrose solution during the last preshift (32%) and the three postshift (4%) trials as a function of groups. As can be seen in the figure, there was a clear reduction in consumption the first postshift day for the Control group due to the cSNC effect. However, there was no reduction in consumption for the Paired group. The cSNC effect tended to disappear on days 12 and 13 for the control group, but the differences remaining across all days.

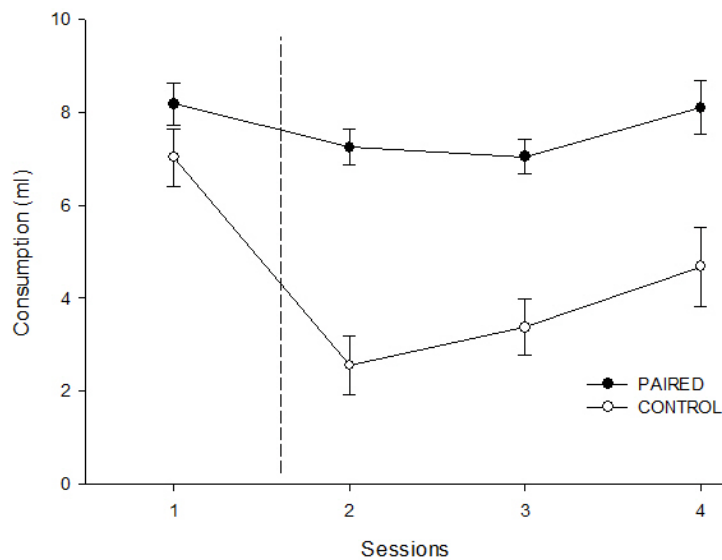


Figure 2. Mean 4% sucrose solution consumption for the post-shift trials as a function of Groups (error bars represent SEMs).

A mixed 2 x 3 ANOVA with main factors Group and Trials confirmed such impressions: The main effects of Groups and Trials were significant, $F(1,14)=33.2$, $p<.001$, $\eta^2 = 0.7$, and $F(2,28) = 7.07$, $p<.01$, $\eta^2 = .34$, respectively. The main effect of Trials was due to the overall increase in consumption across trials. The main effect of Groups reflects the higher consumption of the Morphine as compared to the Control Group (Mean = 7.46 ml., SD = 1.07, and Mean = 3.53 ml., SD = 1.60. Finally, The Group x Trials interaction was non-significant, $F(2,28) = 1.30$, $p > .28$, $\eta^2 = .09$.

Experiment 2

The data from Experiment 1 indicated that a context repeatedly associated with the effects of morphine had the same disruptive effect on cSNC that was observed in previous studies when the drug itself was administered (Rowan and Flaherty, 1987). The purpose of Experiment 2 was to replicate the result of Experiment 1 and to rule out a possible explanation of the results in term of unconditioned effect of morphine administration on cSNC. In order to test these objectives, Experiment 2 included three

groups: Paired and Control Groups, similar to those used in Experiment 1, and a new Unpaired group that received the same treatment as the Paired group, except that morphine was injected after exposure to the context, in such a way that the effects of the drug appeared in the home cage of each animal.

Y EN ESTO LLEGÓ EL COVID19

Discussion

The results of Experiment 1 revealed that after 10 pairings between the effect of morphine and a new context turned it into a CS that induced the same response than the drug. Consequently, the mere exposure to this context while testing the effect of downshift devaluation caused, in the Paired Group, the disruption of the cSNC effect, since the animals continued consuming the devaluated solution as if its hedonic value had not changed. Conversely, the contrast effect was observed after the devaluation of the incentive in the Control Group that was tested in presence of a context previously associated with saline.

From an associative perspective, we can propose that contextual cues acted as a CS that elicited a response similar to that produced by morphine and, therefore, the effect of cSNC was reduced in the same way as when the drug is injected (Rowan & Flaherty, 1987). Thus, our results supported the associative theory of the primary process (Downs & Eddy, 1932; Pavlov, 1927; Ross & Schnitzer, 1963) with the CR being similar to the Unconditioned Response produced by the drug (Crombag et al., 2000; Herz & Beninger, 1987; Hinson & Poulos, 1981). Specifically, the contextual cues associated with morphine reproduced a response similar to that produced by the drug and, as a consequence, the animals did not reduce consumption at the postshift stage despite the devaluation of the incentive, in the same way that occurs when morphine is administered (Rowan & Flaherty, 1987).

When animals are affected by loss or devaluation of incentives, the organism can react with a compensatory response that release endogenous opioids that slightly attenuate the behavioral impact of psychological pain (Papini et al., 2015). This compensatory response is not intense enough to reduce or eliminate the CSNc effect, is similar to that appears when rats are exposed to painful situations such as those generated by the hot plate test (Mustaca & Papini, 2005), and it reveals the relationship

between the physical and the psychological dimensions of pain. Likewise, there is research that shows the relationship between opioid receptors and the loss of incentives (Papini, 2009; Papini and Ortega, 2011) that allow to understand why drugs such as morphine potentiate the effect of endogenous opioids and, consequently, reduce the effect of cSNC (Rowan and Flaherty, 1987). In our experiment, we can consider that the CR in the paired group at time of downshift consisted in an increase in the release of endogenous opioids as a compensatory response to the devaluation of the incentive, which caused the suppression of the contrast effect. For this reason and based on our results, we can propose that morphine has a "partial anxiolytic" effect that eliminates the aversive emotional consequences induced by incentive devaluation and, as a result, cSNC was reduced.

Therefore, the disruption of the contrast effect observed in the Paired Group of our Experiment 1 could be related to an emotional component. Previous research in the field of emotional self-medication (Khantzian, 1985; Torres & Papini, 2016) reveals that a possible way to decrease the effect of cSNC is an increase in voluntary consumption of alcohol or anxiolytics, such as chlordiazapoxide, after experiencing the devaluation of the incentive (Manzo et al., 2015). It is possible that disruption of the contrast effect observed in the Paired Group in Experiment 1 was mediated by a reduction of the aversive emotional response that appears after incentive downshift similar that was reported in self-medication experiments.

References

- Beninger, R. J., & Hahn, B. L. (1983). Pimozide blocks establishment but not expression of amphetamine-produced environment-specific conditioning. *Science (New York, N.Y.)*, 220(4603), 1304-1306.
- Bevins, R. A., & Gould, T. J. (2012). Drug Conditioning. In *Encyclopedia of the Sciences of Learning* (pp. 1043-1046). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1428-6_1037
- Crombag, H. S., Badiani, A., Maren, S., & Robinson, T. E. (2000). The role of contextual versus discrete drug-associated cues in promoting the induction of psychomotor sensitization to intravenous amphetamine. *Behavioural Brain Research*, 116(1), 1-22. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(00\)00243-6](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(00)00243-6)
- Cuenya, L., Annicchiarico, I., Serafini, M., Glueck, A. C., Mustaca, A. E., & Papini, M.

- R. (2015). Effects of shifts in food deprivation on consummatory successive negative contrast. *Learning and Motivation*, 52, 11-21.
<https://doi.org/10.1016/j.lmot.2015.08.002>
- De la Casa, L.G., Cárcel, L., Marias, M., and Ruiz-Salas, J.C. (2020). Haloperidol-based Conditioned Increase of Locomotor Activity but not Conditioned Catalepsy is Disrupted by Latent Inhibition and Extended Interstimulus Interval. *Submitted*.
- de Matos, L. W., Carey, R. J., & Carrera, M. P. (2010). Apomorphine conditioning and sensitization: The paired/unpaired treatment order as a new major determinant of drug conditioned and sensitization effects. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 96(3), 317-324. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.05.025>
- Downs, A. W., & Eddy, N. B. (1932). The effect of repeated doses of cocaine on the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 46(2), 199-202.
- Eikelboom, R., & Stewart, J. (1981). Conditioned temperature effects using amphetamine as the unconditioned stimulus. *Psychopharmacology*, 75(1), 96-97.
<https://doi.org/10.1007/BF00433511>
- Eikelboom, R., & Stewart, J. (1982). Conditioning of drug-induced physiological responses. *Psychological Review*, 89(5), 507-528. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.89.5.507>
- Flaherty, C. F. (1996). *Incentive relativity* (U. Cambridge (ed.)). Cambridge University Press.
- Herz, R. S., & Beninger, R. J. (1987). Comparison of the ability of (+)-amphetamine and caffeine to produce environment-specific conditioning. *Psychopharmacology*, 92(3), 365-370. <https://doi.org/10.1007/BF00210845>
- Hinson, R. E., & Poulos, C. X. (1981). Sensitization to the behavioral effects of cocaine: Modification by Pavlovian conditioning. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 15(4), 559-562. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(81\)90208-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(81)90208-2)
- Jiménez-García, A., Ruiz-Leyva, L., Vázquez-Ágredos, A., Torres, C., Papini, M., Cendán, C., & Morón, I. (2019). Consummatory Successive Negative Contrast in Rats. *Bio-Protocol*, 9(7), 1-7. <https://doi.org/10.21769/bioprotoc.3201>
- Khantzian E.J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *American Journal of Psychiatry*, 142(11), 1259-1264. <https://doi.org/10.1176/ajp.142.11.1259>
- Manzo, L., Donaire, R., Sabariego, M., Papini, M. R., & Torres, C. (2015). Anti-anxiety self-medication in rats: Oral consumption of chlordiazepoxide and ethanol after

- reward devaluation. *Behavioural Brain Research*, 278, 90-97.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.09.017>
- Mena, A., & De la Casa, L. G. (2013). Prepulse inhibition modulation by contextual conditioning of dopaminergic activity. *Behavioural Brain Research*, 252, 188-194.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.06.005>
- Mustaca, A., & Papini, M. (2005). Consummatory Successive Negative Contrast Induces Hypoalgesia. *International Journal of Comparative Psychology*, 18.
- Papini, M.R., Fuchs, P. N., & Torres, C. (2015). Behavioral neuroscience of psychological pain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 48, 53-69.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.11.012>
- Papini, M.R., & Pellegrini, S. (2006). Scaling relative incentive value in consummatory behavior. *Learning and Motivation*, 37(4), 357-378.
<https://doi.org/10.1016/j.lmot.2006.01.001>
- Papini, M.R., Wood, M., Daniel, A. M., & Norris, J. N. (2006). Reward Loss as Psychological Pain. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 6(2), 189-213.
- Papini, Mauricio R., & Dudley, R. T. T. (1997). Consequences of surprising reward omissions. *Review of General Psychology*, 1(2), 175-197.
<https://doi.org/10.1037/1089-2680.1.2.175>
- Pavlov, I. P. (1927). Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. En *Annals of neurosciences* (Vol. 17, Número 3, pp. 136-141). Karger Publishers. <https://doi.org/10.5214/ans.0972-7531.1017309>
- Ross, S., & Schnitzer, S. B. (1963). Further Support for a Placebo Effect in the Rat. *Psychological Reports*, 13(2), 461-462. <https://doi.org/10.2466/pr0.1963.13.2.461>
- Rowan, G. A., & Flaherty, C. F. (1987). The effects of morphine in the consummatory contrast paradigm. *Psychopharmacology*, 93(1), 51-58.
<https://doi.org/10.1037/0278-7393.29.5.861>
- Saurer, T. B., Ijames, S. G., Carrigan, K. A., & Lysle, D. T. (2008). Neuroimmune mechanisms of opioid-mediated conditioned immunomodulation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 22(1), 89-97. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.06.009>
- Schmidt, W. J., & Beninger, R. J. (2006). Behavioural sensitization in addiction, schizophrenia, Parkinson's disease and dyskinesia. *Neurotoxicity Research*, 10(2), 161-166. <https://doi.org/10.1007/BF03033244>
- Siegel, S. (1975). Evidence from rats that morphine tolerance is a learned response.

Journal of Comparative and Physiological Psychology, 89(5), 498-506.

<https://doi.org/10.1037/h0077058>

Siegel, S. (1979). The role of conditioning in drug tolerance and addiction. En *Psychopathology in Animals: Research and Treatment Implication* (pp. 498-506).

<https://doi.org/10.1007/978-1-4613-3626-6>

Siegel, S. (2005). Drug tolerance, drug addiction, and drug anticipation. *Current Directions in Psychological Science*, 14(6), 296-300.

<https://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2005.00384.x>

Tatum, A. L., & Seevers, M. H. (1929). Experimental Cocaine Addiction. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 36(3), 401-410.

Torres, C., & Papini, M. R. (2016). Emotional self-medication and addiction. En V. R. Preedy (Ed.), *Neuropathology of drug addiction and substance misuse* (New York., p. Vol. 1, pp. 71–81). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800213-1.00007-9>

Torres, Carmen, & Papini, M. R. (2017). Incentive Relativity. En V. J. & S. T.K. (Eds.), *Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior* (pp. 1-13). Springer International Publishing.

https://doi.org/10.1007/978-3-319-47829-6_1079-1



**Laboratory of Animal Behavior
& Neuroscience**



**Facultad de Psicología
Universidad de Sevilla**