

Anhedonia. Efecto del Estrés Sobre La Conducta Alimentaria y su Posible Implicancia en Perros Domésticos

Daniela Alvarez R, Jaime Figueroa H. DVM, M.Sc. Ph.D. ¹

¹Departamento de Fomento de la Producción Animal, Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias. Universidad de Chile, Santa Rosa 11735, La Pintana, Santiago, Chile.

. Email: jaime.figueroa@u.uchile.cl

Resumen

La anhedonia o disminución de la capacidad para sentir placer, es un síntoma de enfermedades como la esquizofrenia y depresión mayor en seres humanos la cual también puede presentarse en otros mamíferos sometidos a estrés. Este proceso estaría relacionado con una falla en el reconocimiento de la recompensa de una acción determinada, lo que incluye diversos circuitos neuronales. En animales como la rata, cerdo y caballo, las preferencias y aceptabilidad por soluciones dulces (sacarosa) se podrían alterar, observándose una disminución en su consumo a inclusiones bajas, siendo una de las metodologías utilizadas para estimar anhedonia. Sin embargo, un aumento de la concentración del azúcar en la solución puede generar un efecto bidireccional aumentando el consumo en animales sometidos a estrés. Los perros domésticos pueden estar sometidos a situaciones estresantes que generen conductas anhedónicas, sin embargo, poca información existe al respecto. Las medidas de anhedonia implementadas en otros animales podrían ser útiles en la medición de anhedonia en perros, pero esta debe ser evaluada ajustando los valores de inclusión de las fuentes palatables a utilizar en las pruebas experimentales, además de considerar las posibles diferencias raciales y de controlar los factores ambientales de estas mascotas. En perros, la implicancia de la anhedonia va desde lo nutricional, a través de la modificación de la palatabilidad en sus dietas, al área de bienestar animal, al utilizar la medición de la anhedonia como una herramienta de detección de problemas de percepción de recompensas transformándose en un indicador de cambios hedónicos.

Palabras Clave: Anhedonia, estrés, perros, sacarosa.

1. Introducción

La sensación de placer frente a ciertos estímulos ambientales ha sido descrita como un mecanismo para percibir situaciones que generan recompensa en el organismo y así obtener comportamientos repetitivos y adaptativos en un animal. Sin embargo, si una

sensación es placentera o deja de serlo no solo depende del estímulo en sí, sino del ambiente y el animal que lo experimenta. De esta manera, un mismo estímulo (por ejemplo, un alimento o solución con consecuencias post-ingestivas positivas) puede ser percibido como placentero o no, dependiendo del estado interno de un mamífero (Cabanac, 1971; Guzmán-Pino y col., 2014).

La pérdida o disminución de la capacidad de experimentar placer frente a ciertas situaciones cotidianas se conoce como anhedonia y puede generar cambios importantes en el comportamiento animal incluyendo cambios en su conducta alimentaria. La anhedonia ha sido descrita como un síntoma principal del estrés crónico en diversos mamíferos, y en seres humanos se encuentra presente en pacientes con depresión y en algunos desórdenes psiquiátricos como la esquizofrenia (Ho y Sommers, 2013; Matthews y col., 1995). Se ha observado que ratas, chimpancés, cerdos, caballos y humanos sometidos a estrés presentan conductas anhedónicas que pueden disminuir la preferencia y aceptabilidad frente a bajas concentraciones de compuestos innatamente palatables como la sacarosa. Sin embargo, al exponer a animales estresados crónicamente a concentraciones elevadas de sacarosa, los animales tienden a aumentar su consumo total y preferencias existiendo un patrón bidireccional sobre el consumo según los niveles de inclusión de la fuente placentera. El mismo patrón bidireccional (aumento o disminución de consumo) se ha observado según el tipo de estrés y severidad del agente estresor (Maniam y Morris, 2012).

Los perros domésticos pueden estar expuestos a diversos factores estresantes que podrían afectar su alimentación a través de conductas anhedónicas. Los cambios en la conducta alimentaria del perro generados a través de cientos de años de selección han provocado que sea capaz de reconocer y preferir fuentes dulces en su ambiente utilizándolas para proporcionarse energía (Axelsoon y col., 2013). Es así como las pruebas de preferencia o aceptabilidad de soluciones dulces, regularmente utilizadas para medir anhedonia en especies omnívoras como la rata, podrían servir para evidenciar cuadros de estrés u otras afecciones que cursen con anhedonia en estos animales (Koob y Zimmer, 2012; Matthews y col., 1995). La siguiente revisión tiene como objetivo dar una visión general de como la conducta alimentaria puede ser afectada por anhedonia en diversos mamíferos para situar las posibles consecuencias que esto podría generar en perros domésticos así como posibles metodologías para su medición y su implicancia sobre su nutrición y bienestar.

2. Origen del concepto anhedonia

En el área de la psicología humana el término anhedonia es entendido como la falta o la disminución en la capacidad para experimentar placer o bien la falta de interés en actividades que lo generen. El placer ocurre en diferentes fases de la realización de una conducta para la obtención de recompensas y la anhedonia afecta a las fase de consumación (“Liking”) de la misma (Ho y Sommers, 2013). En 1980 la anhedonia fue designada como uno de los dos síntomas esenciales en el diagnóstico de desórdenes depresivos mayores (MDD) (American Psychiatric Association, 1980) para posteriormente ser introducido como un síntoma negativo en la esquizofrenia. Sin embargo, la explicación “hedónica” de ciertas conductas de abolición en pacientes con esquizofrenia aún está siendo discutida ya que se han observado pacientes que presentan un adecuado estado emocional y que consumen de manera adecuada alimentos que generan placer (Foussias y Remington, 2010). Además de ser observada en pacientes con desordenes del ánimo y esquizofrenia, la anhedonia se ha encontrado en gente que padece Parkinson (Isella y col., 2003), drogadictos (especialmente en fase de abstinencia) (Markou y col., 1998), enfermos de Alzheimer (Starkstein y col., 2005) y en personas que padecen desórdenes alimenticios (Davis, y Woodside, 2002).

La anhedonia fue descrita por primera vez en 1809 por el Dr. Haslam como un síntoma psicopatológico que fue observado en un paciente esquizofrénico (Haslam, 1809). Sin embargo, no fue hasta el año 1896 que el psicólogo francés Ribot la describe como la incapacidad de encontrar placer en contraposición a la analgesia (Ribot, 1896). Más adelante, el término de anhedonia fue utilizado para describir signos generales de apatía o indiferencia que formaban parte de un diverso número de desórdenes. A mitad del siglo 20, Rado describe que la inhabilidad de experimentar dichos placeres y la incapacidad de percibir los refuerzos de ciertas actividades era una predisposición inherente a la esquizofrenia (Rado, 1956) lo cual fue ratificado más adelante por Meehl, colocando a la anhedonia como uno de los 4 puntos cardinales de la esquizofrenia (Meehl, 1962). En relación a desordenes del ánimo, Klein es reconocido por manifestar que la

incapacidad para experimentar placer o para responder afectivamente a la anticipación del placer es una falla clásica de la depresión endógena (Klein, 1974). Finalmente en el año 1976 Chapman y colaboradores crearon escalas de anhedonia que permitieron cuantificar el grado de “apatía” que los pacientes presentaban en actividades que por lo general generaban recompensas (Chapman y col., 1976).

3. Sistema nervioso y alteraciones en la percepción de recompensa

Diversas son las patologías que pueden cursar con una pérdida de la sensación de placer. El estrés crónico crea problemas en la regulación de los sustratos involucrados en el comportamiento hedónico normal. Este efecto pareciera ser selectivo, como se ha mencionado, sobre las propiedades hedónicas de, por ejemplo, estímulos positivos, como soluciones de sacarosa, más que por la motivación que presenta el animal para consumirla. A modo de ejemplo, se ha observado que ratas sometidas a estrés crónico parecen desear soluciones de sacarosa diluidas tanto como animales no estresados, debido a que los bajos consumos de la solución no se acompañan de reducciones en mediciones instrumentales (ej. presión con palanca) utilizadas para obtener el reforzamiento dulce (Barr y Phillips, 1998). Esta disociación de ambas vías (motivación y consumación) se ha observado a nivel nervioso donde la modulación del sistema mesolímbico dopaminérgico, a través de ciertas dosis de neurolépticos, inhibe la “activación de palancas” para obtener tanto agua como comida pero mantiene la respuesta consumatoria o hedónica intacta (Blackburn y col., 1987; Salamone, 1996). Sin embargo, estudios recientes muestran que manipulaciones en el sistema dopaminérgico pueden influenciar tanto las respuestas de motivación como las respuestas hedónicas pues ambas vías interactúan (Dwyer, 2012). En contraste con la literatura existente basada en el comportamiento de los animales que se ha centrado en gran medida en los déficits en la capacidad hedónica, los estudios neurobiológicos preclínicos de anhedonia se han dirigido principalmente hacia los sustratos neurales implicados en la motivación y el

refuerzo (querer) lo cual es resistido por gran parte de la comunidad científica.

Recientemente ha aumentado el interés de entender la neurobiología de comportamientos relacionados con la percepción de recompensas (Hyman y Fenton, 2003; Markou y col., 2009; Meyer-Lindenberg y Weinberger, 2006). Diferentes componentes tales como: el neurotransmisor dopamina, neuropéptidos opioides, estructuras subcorticales como los ganglios basales y el cuerpo estriado (en particular, el núcleo accumbens; NAc), pallidum ventral (PV), el área tegmental ventral (ATV), la sustancia negra (SN), la amígdala e hipocampo, las regiones corticales y la corteza prefrontal ventromedial (CPFVM), la corteza orbital frontal (COF), la corteza cingulada anterior (CCA) y la corteza prefrontal (CPF) forman parte del complejo sistema de placer y percepción de recompensas (Der-Avakian y Markou, 2012).

3.1. Problemas en la percepción de placer: Corteza orbital frontal (COF) y estrato ventral

El estrato ventral y la COF contribuyen a las experiencias de placer que puede percibir un animal. En particular receptores opioides y endocannabinoides en el NAc y el PV median la percepción hedónica de recompensas y las respuestas afectivas frente a fuentes de elevada palatabilidad como la sucrosa (Berridge y Kringelbach, 2008; Kelley y col., 2002). El NAc y la COF están involucradas en otros procesos relacionados con la percepción de recompensas que también pueden estar afectados en individuos con anhedonia.

3.2. Evaluación de la recompensa: Corteza prefrontal (CPF)

Los problemas presentados en la CPF han sido implicados en animales con anhedonia como por ejemplo en seres humanos con esquizofrenia en donde se observa una disminución de la actividad de la CPF ventro-medial (CPF vm) (Harvey y col., 2010; Keedwell y col., 2005). La percepción de una recompensa determinada se efectúa a través del valor hedónico de ella y del costo y beneficio asociados a su obtención. Debido a esto una evaluación no adecuada de la recompensa puede malentenderse como una disminución en la capacidad hedónica utilizando mediciones como las encuestas en pacientes con anhedonia. La CCA que recibe información de la COF

determina el esfuerzo requerido para obtener las recompensas. La parte dorsal del CCA codifica los resultados de las recompensas vividas anteriormente para la toma de futuras decisiones (Seo y Lee, 2007). El valor de la recompensa y la información de cuánto cuesta obtenerla son procesados en la CPF (ventro medial y dorsolateral) que son responsables de la toma de decisiones (Grabenhorst y Rolls, 2011). La falla del Sistema de evaluación de la recompensa llevaría a una evaluación anormal de las recompensas y del cálculo en el esfuerzo requerido para obtenerlas lo cual llevaría a un error en la toma de decisiones. Todo esto se podría confundir con anhedonia o pérdida de placer.

3.3. Predicción, Anticipación y Motivación. Area Tegmental, Amygdala y estrato ventral

La investigación de las bases neurobiológicas de la anhedonia se ha centrado en el neurotransmisor dopamina y el circuito mesolímbico. En humanos, la severidad de anhedonia pero no de la depresión “*per se*”, se ha correlacionado negativamente con la actividad del estrato ventral en respuesta a estímulos placenteros (Harvey y col., 2010; Keedwell y col., 2005). Además la severidad de la sintomatología en pacientes con Parkinson esta negativamente correlacionada con la motivación oronasal frente a estímulos visuales de comida (Shore y col., 2011). Una disminución en la actividad o en el volumen del estrato ventral o medial puede contribuir a la anhedonia. Experimentos en animales indican que la dopamina no está involucrada en la percepción de placer (Berridge y Robinson, 1998), y se asocia a la predicción, anticipación y motivación para obtener una recompensa (Salamone y col., 2003). Las neuronas dopaminérgicas se activan en respuesta a claves que predicen la llegada de la recompensa por lo que se presume que un rol de la dopamina sería transferir el valor positivo de esta como la clave que lo predice (Berridge y Robinson, 1998). Con respecto a la motivación se ha descrito en ratas que antagonistas de la dopamina en el NAc disminuyen las respuestas frente a grandes recompensas que requieren un gran esfuerzo e incrementan las respuestas frente a pequeñas recompensas que requieren un pequeño esfuerzo (Correa y col., 2002; Salamone y col., 2005). Un aumento en la dopamina se ha observado en seres humanos que se enfrentan a imágenes de comida en

estado de ayuno (Salamone y col., 2005). La fase de abstinencia en pacientes drogadictos también tiene un efecto sobre los niveles de dopamina observándose una disminución a nivel del NAc creando déficits en la percepción de recompensas (Weiss y col., 1992). La deficiencia de dopamina en el estrato ventral crea problemas de aprendizaje por reforzamiento en donde estímulos condicionados o no condicionados no son efectivos para generar una conducta. Como ya se mencionó antes, hay que tener cuidado con la interpretación que todas estas fallas se asocien de una mala manera a un problema en la capacidad hedónica del animal si la motivación o la anticipación en la conducta no son bien determinados.

3.4. Conexión de los circuitos neuronales

Si bien distintas áreas neuronales codifican para cada proceso de recompensa, los circuitos se conectan permitiendo que los animales sientan un estímulo placentero, traduzcan el valor y los costos asociados, determinen el esfuerzo para obtenerlo, decidan si obtener el estímulo o no y anticipen y aumenten su motivación para la obtención del mismo. La falla en cualquiera de estos sistemas puede llevar a diferentes tipos de déficits en la percepción de recompensas. En relación a las fallas en la percepción hedónica o anhedonia, estas están mediadas principalmente por opioides endógenos y endocannabinoides en el NAc y PV en la COF. Mayor atención se debe tener para no confundir la anhedonia con otros problemas que pueden surgir en la percepción de recompensas que se mediarían por vías neuronales distintas (Der-Avakian y Markou, 2012).

4. Efecto del estrés sobre la conducta alimentaria

La alimentación como parte fundamental de la mantención del equilibrio interno de un individuo, a través de la obtención de componentes nutritivos y funcionales, está fuertemente ligada a las vías de placer que permiten que el animal realice repertorios conductuales que le permitan obtener estos recursos en el ambiente (Kringelbach y col., 2012). El hedonismo experimentado durante el consumo de un alimento o solución determinada, no se ve afectado solamente por

las características del producto consumido, sino también por el estado fisiológico (hambre, saciedad, enfermedad, temperatura interna, entre otros) y el estado psicológico (estrés, ansiedad, procesos de aprendizaje etc.) del individuo. En el caso del estado psicológico, ciertos factores estresantes podrían generar cambios en la conducta alimentaria de diversos animales (Grønli y col., 2005; Willner, 1991), observándose una disminución en la preferencia y/o aceptabilidad de sustancias palatables ofrecidas en bajas concentraciones (Figuroa y col., 2012, Ho y Sommers, 2013; Matthews y col., 1995; Willner y col., 1987). Este cambio no radica en la sustancia ingerida, sino en la capacidad del animal para reconocer su recompensa (Der-Avakian y Markou, 2012).

El sistema que regula las respuestas de estrés (Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal: HHA) juega un papel importante en las respuestas relativas a la alimentación debido a que los circuitos neuronales que regulan la ingesta de energía convergen en el núcleo paraventricular el cual contiene los cuerpos celulares en donde se secreta la hormona corticotrofina. Por lo que en esta zona existe un cruce entre las respuestas a estrés y alimentación. (Nieuwenhuizen y Rutters, 2008). Adicionalmente, los glucocorticoides estimulan la secreción de insulina, neuropeptido orexigenico “Y” en el hipotálamo (Hanson y Dallman, 1995; Strack y col., 1995) y la expresión de otros neuropéptidos relacionados con la alimentación (Savontaus y col., 2002). Los glucocorticoides además interactúan con la hormona leptina produciendo cambios en las respuestas alimentarias (Cavagnini y col., 2000).

5. Efecto bidireccional del estrés sobre el consumo de alimento.

La mayoría de estudios en animales indican que el estrés puede reducir la ingesta de alimento asociado a cambios en su percepción hedónica (Adam y Epel, 2007; Dallman y col., 2006). Sin embargo, se ha observado que el estrés puede afectar el consumo de mamíferos a través de patrones bidireccionales que pueden tanto disminuir como aumentar la ingesta de alimento dependiendo del tipo de agente estresor, la severidad del mismo o el acceso que tengan los animales a fuentes de elevada palatabilidad (Maniam y

Morris, 2012). Se ha descrito por ejemplo, que la intensidad del agente estresor puede activar de una manera diferente el eje HHA liberando diferentes cantidades de glucocorticoides y presentando diferentes tiempos de recuperación para que los glucocorticoides vuelvan a su estado basal. Es así como en ratas, la manipulación es menos estresante que la restricción de movimiento, que a su vez lo es menos que el nadado forzado y este, que la inmovilización del animal (Calvez y col., 2011; Martí y col., 1994) la cual puede generar varios días de disminución de consumo en los animales y bajas considerables en su peso vivo. (Rabasa y col., 2011; Dal-Zotto y col., 2004; Vallès y col., 2000).

En seres humanos al igual que en otras especies se ha observado que, de manera contraria a la disminución del consumo observada en situaciones de estrés frente a soluciones dulces diluidas, el estrés podría generar una mayor ingesta de alimentos de elevada palatabilidad asociado con una significativa disminución de la alimentación saludable (Groesz y col., 2012, Tomiyama y col., 2011). Un aumento en el deseo por carbohidratos dulces se observa frecuentemente en seres humanos deprimidos situación que se condice con el mayor consumo de elevadas concentraciones de sacarosa en animales estresados lo cual podría verse reflejado en problemas de obesidad (Barr y Phillips, 1998; Groesz y col., 2012). Se ha observado, por ejemplo, que ratas sometidas a estrés pueden consumir significativamente mayor cantidad de soluciones elevadas en sacarosa que ratas control (Martí y col., 1994; Pecoraro y col., 2004; Willner, 1997b). En estudios recientes en cerdos de recría (42 días de edad) también se ha observado un efecto bidireccional del estrés sobre la ingesta. Animales estresados sólo disminuyeron el consumo de soluciones dulces cuando fueron expuestos a preferencias entre soluciones muy diluidas de sacarosa (0,5%) y agua. Sin embargo al aumentar la concentración de sacarosa (1%) los animales estresados consumieron más de la solución dulce (Figuroa y col., 2012, 2014).

La exposición a estrés en una etapa temprana del desarrollo de un mamífero (prenatalmente o durante los primeras etapas de vida) puede inducir cambios en su sistema nervioso lo que se traduciría en cambios conductuales que se podrían manifestar con ambos efectos (hiper o hipofagia) sobre patrones de consumo

(Akers y col., 2006; Heim y Nemeroff, 1999; Heim y Binder, 2012; Kaufman y col., 2007). Esto está relacionado a que el estrés y la alimentación comparten vías nerviosas como se ha mencionado antes. Dentro de los factores estresantes que producirían estos cambios se pueden mencionar la malnutrición (por déficit de macronutrientes o minerales), sobre nutrición y ambientes adversos (separación abrupta de la madre, abusos, entre otros) para el animal en desarrollo. El estrés prematuro puede afectar la secreción de glucocorticoides en etapas posteriores de la vida en respuesta a otros estímulos estresantes y cambiar la expresión de neuropéptidos relacionados con la alimentación e ingesta de energía a nivel hipotalámico (Foster y col., 2006; Kaufman y col., 2007; McIntosh y col., 1999; Nunez y col., 2008). La etapa de la preñez en que se induce el estrés cobra relevancia; por ejemplo ratas expuestas a estrés crónico durante todo el periodo de gestación fueron más pesadas que ratas estresadas solo durante la última etapa de gestación (Mueller y Bale, 2006). La malnutrición durante la gestación contribuye a un bajo peso al nacimiento lo cual genera problemas de obesidad, desordenes metabólicos como hipertensión y diabetes, y problemas cardiovasculares en etapas posteriores de la vida (Barker, 1998), debido a la adaptación que tiene que sufrir el feto en frente del estrés inducido por la baja disponibilidad de nutrientes (Barker, 1998; Bjorntorp, 1997).

6. Métodos de medición y evaluación de anhedonia

La aceptabilidad o la preferencia por soluciones de sacarosa en bajas concentraciones es una medida hedónica que ha sido ampliamente adoptada para describir la pérdida de la sensación de placer o anhedonia en animales de experimentación (Koob y Zimmer, 2012). En particular, una disminución en el consumo de estas soluciones, según ciertos autores, sería un indicador confiable de un estado anhedónico (Willner y col., 1987). Esta idea está basada en que los efectos post-ingestivos y orales que tiene la sacarosa, que normalmente activa las vías del placer incrementando la preferencia y aceptabilidad de este compuesto o alimentos que lo contengan, serían percibidos de una manera diferente en cuanto a su

palatabilidad. Diversos experimentos en ratas y primates se han desarrollado para su extrapolación a medicina humana (Ho y Sommers, 2013; Matthews y col., 1995). En los trabajos realizados en ratas, se ha medido tanto la preferencia como aceptabilidad por soluciones de sacarosa a bajas concentraciones antes y después de ser expuestas a situaciones estresantes. Sin embargo, las pruebas de preferencia podrían funcionar mejor debido a que anularían en cierta medida el efecto que el estrés pueda tener sobre la sed de los animales.

Para los estudios de evaluación de anhedonia en ratas, se suele utilizar el protocolo de "Chronic Mild Stress" (CMS), en donde se expone a las ratas a estrés leve, continuo y rotativo (como por ejemplo: una jaula sucia, nuevos olores, luz continua, objetos extraños en la jaula) durante un periodo largo de tiempo (cinco a seis semanas), demostrando en general, una disminución en el consumo de la solución dulce. De esta manera, el valor hedónico de concentraciones débiles de sacarosa relativo al consumo de agua (tanto en aceptabilidad como en preferencia), pareciera no ser detectado por ratas estresadas de manera crónica, siendo esta medida de evaluación una herramienta útil para la estimación de anhedonia (Grønli y col., 2004). Sin embargo, tal como se mencionó anteriormente, con relación al efecto bidireccional que puede tener la anhedonia sobre el consumo, al incrementar el porcentaje de inclusión de la sustancia palatable el consumo tiende a aumentar en individuos sometidos a estrés en relación a individuos control (Grønli y col., 2005; Koob y Zimmer, 2012; Matthews y col., 1995; Willner y col., 1987; Willner, 1997a). A pesar del número de estudios que utilizan el protocolo de CMS para la medición de anhedonia, los resultados han sido cuestionados debido a que la disminución en el consumo o preferencia de sacarosa no son reproducibles producto de los procedimientos de estrés entre los distintos laboratorios y experimentos (Grønli y col., 2005; Harris y col., 1997; Matthews y col., 1995; Willner, 1997a). La privación previa de agua y alimento que se realiza en las ratas, podría intervenir en los resultados experimentales al igual que la manera de estresar a los individuos o el ambiente en el cual se encuentran los animales, el cual ya puede ser estresante no obteniéndose un verdadera situación control dentro o entre individuos (Forbes y col., 1996; Grønli y col.,

2005; Harris y col., 1997; Matthews y col., 1995; Willner, 1997a).

En seres humanos la metodología para medir la falta o disminución de sensaciones de placer frente a ciertas situaciones cotidianas se basa esencialmente en encuestas (Treadway y Zalda, 2011). Existen diversas encuestas para medir la anhedonia, como “The Chapman Anhedonia Scale” (Chapman y col., 1976), “The Scale of Negative Symptoms” (SANS; Andreasen, 1982), “The Fawcett–Clark Pleasure Scale” (FCPS; Fawcett y col., 1983) “The Snaith–Hamilton Pleasure Scale” (SHAPS; Snaith y col., 1995) y “The Mood-Anxiety Symptoms Questionnaire” (MASQ) (Watson y col., 1995a,b), las cuales incluyen diversos capítulos que tienen como fin evaluar la experiencia de placer en respuesta a estímulos positivos, más que la posible disminución de la motivación frente a esos estímulos, sin embargo, muchas de ellas podrían estar midiendo equivocadamente el componente motivacional. Individuos con depresión habitualmente califican estímulos positivos como menos positivos, menos excitantes o menos capaces de afectar su estado de ánimo, en comparación con individuos sanos (Berenbaum y Oltmanns, 1992; Dunn y col., 2004; Sloan y col., 1997, 2001). Sin embargo, varios estudios que utilizan este tipo de encuestas no han descrito diferencias en la valoración entregada por el grupo de individuos con depresión y el grupo control (Allen y col., 1999; Dichter y col., 2004; Surguladze y col., 2005).

Al igual que en ratas, en humanos también se han realizado pruebas para medir la anhedonia a través de la preferencia o aceptabilidad del sabor dulce de la sacarosa (Mennella y col., 2010; Pepino y Mennella, 2005). Una ventaja de esta prueba es que se pueden realizar comparaciones entre especies, reflejando una medida hedónica común en ellos, pero es importante mencionar que en diversos estudios no se han observado diferencias entre los grupos experimentales al utilizar esta metodología (Amsterdam y col., 1987; Berlin y col., 1998; Kazes y col., 1994). Mennella y col. (2010). Al respecto, se ha informado que el estrés crónico o depresión en niños deja sin efecto la acción analgésica de bajas concentraciones de sacarosa para reducir estrés térmico. Sin embargo, se observaron nuevamente efectos bidireccionales de la anhedonia sobre el consumo, en donde los niños estresados

mostraron una mayor tolerancia que los niños control a inclusiones elevadas de sacarosa en agua (> 30%). Preferencias de carbohidratos dulces, como la sacarosa en este caso, podrían estar relacionadas con las propiedades fisiológicas y analgésicas de ciertos azúcares (Blass y Hoffmeyer, 1991; Blass y Watt, 1999; Slater y col., 2010; Taddio y col., 2009).

7. Anhedonia en especies no convencionales

A pesar de la gran cantidad de información que existe sobre la anhedonia en humanos y modelos animales como las ratas, hay poca información en especies no convencionales. Animales de producción de carne como los cerdos, presentarían distintos factores estresantes especialmente tras el periodo de destete, los cuales afectarían su conducta alimentaria generando una baja en el consumo de alimento durante las primeras horas o incluso días tras la separación materna (Moeser y col., 2012; Pluske y col., 1997). En estudios recientes, se analizó si alguno de estos factores estresantes podría cambiar la percepción hedónica de los cerdos por la sacarosa, la cual al igual que en ratas y humanos es un carbohidrato altamente palatable para estos animales (Glaser y col., 2000; Hellekant y Danilova, 1999). Se observó que cerdos de recría (28-42 días) presentaban comportamientos de anhedonia frente a soluciones de sacarosa, debido al estrés generado por la mezcla de animales con jerarquías ya establecidas al comienzo del destete (Figuroa y col., 2012) o debido al estrés tras un protocolo de inmovilización de los animales (Figuroa y col., 2014), no encontrándose preferencias por sacarosa a bajas concentraciones (0.5%) con respecto a agua en los animales estresados. Sin embargo, al incrementar la concentración de azúcar (de 0.5 a 1%) los cerdos estresados fueron capaces de preferir la solución dulce por sobre el agua, lo cual ratifica nuevamente el efecto bidireccional del estrés sobre el consumo de fuentes palatables (Maniam y Morris, 2012, Torres y Nowson, 2007). Estos estudios en cerdos revelan que podrían disminuir sus preferencias por dietas palatables en periodos críticos de la producción tras sufrir estrés, lo que podría cambiar las necesidades de inclusión de ciertos aditivos para mejorar la ingesta de los animales. Adicionalmente, podría ser una herramienta útil para

medir anhedonia detectando situaciones de estrés que podrían afectar el bienestar de estos animales.

También, estudios muy recientes han realizado experimentos para evaluar el efecto del estrés sobre la percepción de placer en caballos de monta. Estos experimentos han mostrado que la ingesta de sacarosa puede ser utilizada para identificar animales que cursen con estados similares a la depresión, observándose que aquellos caballos que muestran mayor grado de inactividad o baja capacidad de respuesta y conexión con el ambiente tendrían un menor consumo del carbohidratos que animales control (Fureix y col., 2015). A pesar de esto, debido a que el experimento utilizaba bloques sólidos de azúcar, no fue posible establecer diferencias según niveles de inclusión, con lo cual el efecto bidireccional de la anhedonia sobre el consumo pudo haber generado confusión en los resultados. Por lo descrito en la literatura (Figuroa y col., 2012, 2014; Maniam y Morris, 2012), animales estresados deberían ser capaces de tolerar elevadas cantidades de azúcar (como en el caso de los bloques: 100%) mostrando por lo general un mayor consumo que animales no estresados. Por esta razón este experimento podría estar evidenciando una alteración en el componente motivacional más que en el hedónico, teniendo los caballos la incapacidad de anticipar las recompensas de los bloques más que la incapacidad de percibir su valor hedónico.

8. Estrés en perros domésticos y su efecto sobre el consumo

Diversas situaciones, como bajos niveles de bienestar pueden provocar estrés en perros domésticos; la limitación espacial y social, la falta o insuficiente cantidad de ejercicio, ausencia de desafíos ambientales y la restricción alimentaria, entre otras falencias, podrían generar distintos niveles de estrés en estos animales (Beerda y col., 1997; Pullena y col., 2010; Rooney y col., 2007, 2009). Estas circunstancias son comunes en diferentes caniles o situaciones de cautiverio, como también en grandes ciudades en donde estos animales han ido trasladándose a espacios cada vez más reducidos y con menor interacción entre e inter-especie. El estrés en los perros puede detectarse por cambios fisiológicos y conductuales (Beerda y col.,

1997, 1999; Huston y col., 2013; Rooney y col., 2007), a pesar de reconocer ciertas respuestas conductuales que alterarían su alimentación, como coprofagia, pica u otras actividades estereotipadas (Beerda y col., 1999; Rooney y col., 2007) y del conocimiento de la anhedonia y sus efectos sobre las preferencias por alimentos palatables en otras especies (Willner y col., 1987). No existen estudios que muestren como afecta el estrés a la percepción hedónica de dietas o soluciones en perros.

Al igual que en otras especies, para los perros domésticos también se describe una preferencia por alimentos de sabor dulce (Marcon de Brito y col., 2010), pero a diferencia de las especies convencionales en las cuales se estudia la anhedonia, esta preferencia se ha ido desarrollando a través de cientos de años de evolución (Axelsoon y col., 2013). Debido a que esta especie tiene su origen en el lobo (*Canis lupus*), un animal carnívoro, el perro ha adaptado su sistema digestivo a la ingesta de carbohidratos, la que ha incrementado con el tiempo. Por lo que si bien se podría esperar una conducta similar a las otras especies en cuanto a su respuesta frente al estrés y su consumo de soluciones dulces, hay que analizar las posibles inclusiones de este azúcar.

Las preferencias por los sabores dulces u otros sabores palatables además de ser afectadas por el estrés, pueden cambiar debido a diversos factores como la raza y edad de los animales (Pepino y Mennella, 2005; Schiffman y col., 2000), por lo que sería esperable que los perros también pudieran mostrar dichas diferencias. En un estudio reciente (Alvarez y Figuroa, 2014), se observaron marcadas diferencias en las preferencias por soluciones de sacarosa con respecto a agua en perros según su edad, donde los perros mayores a siete años no distinguieron entre una solución dulce (sacarosa 3%) y agua potable, a diferencia de los individuos menores, que lograron distinguir las soluciones, prefiriendo la solución dulce.

9. Anhedonia en perros. factibilidad de su posible medición

Las medidas de anhedonia implementadas en otros animales a través de la medición de sus preferencias o aceptabilidad por soluciones dulces podrían ser útiles

en la medición de anhedonia en perros domésticos. A pesar de esto, al existir diferencias en los niveles mínimos de detección de carbohidratos dulces en los distintos animales, la anhedonia debe ser evaluada ajustando estos valores en las pruebas experimentales a realizar. En el caso de los perros, si bien prefieren carbohidratos dulces como la sacarosa, debido al cambio evolutivo en su alimentación (Axelsoon y col., 2013), no presentarían la misma avidez que animales que de por sí son omnívoros, como el cerdo, la rata y el ser humano (Glaser et al., 2000; McCaughey, 2008), que podrían detectar soluciones de sacarosa a niveles de inclusión 6 veces menores que el perro (Alvarez, sin publicar). La posibilidad de utilizar otros sabores innatamente atractivos para el perro para estimar estos déficits hedónicos es una opción. En este caso, el Sabor “Umami” generado por ejemplo por compuestos como el Glutamato monosódico y relacionado con compuestos proteicos podría generar una alternativa para estimar anhedonia (Rolls, 2009).

En un trabajo reciente (Alvarez, sin publicar), se estudió la preferencia por soluciones dulces en comparación al agua potable en perros alojados en caniles, luego de exponer a la mitad del grupo a diversas situaciones que disminuirían su estrés (aumento en la frecuencia de alimentación, paseos rutinarios y entrega de juguetes para enriquecimiento ambiental), y se observó una conducta bidireccional en el caso del paseo rutinario, donde los animales estresados disminuyeron su preferencia por la solución dulce (sacarosa 1%), frente al agua, pero la aumentaron al realizar la comparación con una solución más concentrada (sacarosa 3%). A pesar de esto, los resultados no fueron concluyentes para evaluar conductas de anhedonia debido a estrés.

10. Conclusiones e implicancias

Diversos mamíferos han sido utilizados para la evaluación de cambios en la percepción de placer tras episodios de estrés. Estos cambios podrían tener una consecuencia en el consumo de fuentes palatables como la sacarosa (Figuroa y col., 2012, 2014; Koob y Zimmer, 2012; Matthews y col., 1995) por lo que la conducta alimentaria de los individuos podría verse afectada de forma general teniendo una relevancia en la

salud humana como en animales destinados a la producción o la compañía. Sin embargo, efectos bidireccionales que la literatura describe pueden provocar que la anhedonia genere conductas anorexigénicas u orexigénicas en los individuos pudiendo generar una disminución en el consumo o por el contrario obesidad (Maniam y Morris, 2012).

Investigar la anhedonia en perros domésticos es metodológicamente desafiante, pues no existe información en la literatura y debido a que la información existente en otras especies como la rata muchas veces es cuestionada, ya que no se replica la disminución del consumo de sacarosa a bajas concentraciones entre los laboratorios y experimentos tras protocolos de CMS (Grønli y col., 2005; Harris y col., 1997; Matthews y col., 1995; Willner, 1997a). La anhedonia en perros domésticos se podría generar debido a los factores estresantes a los que estos animales están expuestos. La implicancia que estos cambios podría tener para los perros va desde el ajuste nutricional, a través de la modificación de la palatabilidad en sus dietas como en el área de bienestar animal, al utilizar la medición de la anhedonia como una herramienta de detección de problemas de percepción de recompensas transformándose en un indicador de cambios hedónicos y pérdidas del mismo. Al utilizar pruebas de preferencia o aceptabilidad de compuestos palatables, resulta imprescindible ajustar las dosis de estos compuestos a la especie, como controlar los posibles factores estresantes en el ambiente para un adecuado grupo control que permita contrastar el efecto del estrés. Además de los cambios en la percepción de compuestos hedónicos tras episodios de estrés, las preferencias y aceptabilidad por sabores dulces podrían cambiar debido a diferencias raciales entre los canes o diferencias en cuanto a su edad (Alvarez y Figuroa, 2014; Pepino y Mennella, 2005; Schiffman y col., 2000).

Medidas específicas que cuantifiquen la palatabilidad de una solución más que su consumo o consumo relativo (preferencia) podrían ser utilizadas para la medición de anhedonia disociando aún más problemas hedónicos con problemas de anticipación de recompensas. Medidas realizadas en ratas y humanos, como la tasa de lamidos (Dwyer, 2012) y la prueba de reactividad al sabor (Berridge, 2000; Grill y Norgren 1978) podrían ser desarrolladas en otros animales,

como el perro, para estimar de una mejor manera el placer al consumo y anhedonia (Clouard y col., 2014). Nuevos modelos animales, como el perro, podrían ser utilizados además para tener mayor conocimiento en el campo general de la anhedonia u otros déficits de recompensa e incluso en estudios de motivación, para analizar cómo afecta el estrés a la fase de anticipación o deseo de realizar una conducta determinada utilizando modelos instrumentales para la obtención de recompensas.

11. Agradecimientos

Este artículo fue financiado en parte por un Proyecto FIV de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la universidad de Chile.

12. Referencias

1. Adam, T.C.; Epel, E.S. 2007. Stress, eating, and the reward system. *Physiol. Behav.* 91: 449-458
2. Akers, K.G.; Nakazawa, M.; Romeo, R.D.; Connor, J.A.; McEwen, B.S.; Tang, A.C. 2006. Early life modulators and predictors of adult synaptic plasticity. *Eur. J. Neurosci.* 24: 547-554.
3. Allen, N.B.; Trinder, J.; Brennan, C. 1999. Affective startle modulation in clinical depression: preliminary findings. *Biol. Psychiat.* 46: 542-550.
4. Alvarez, D. Sin publicar. Anhedonia en Perros: Efecto del estrés sobre la preferencia frente asacarosa. Memoria de título Médico Veterinario. U. Chile, facultad de Cs. Veterinarias y Pecuarias. 29 p.
5. Alvarez, D.; Figueroa, J. 2014. Efecto de la edad sobre la preferencia y aceptabilidad de soluciones dulces en perros. En: XVIII Congreso Chileno de Medicina Veterinaria. Santiago, Chile. 1-3 Diciembre 2014.
6. Amsterdam, J.D.; Settle, R.G.; Doty, R.L.; Abelman, E.; Winokur, A. 1987. Taste and smell perception in depression. *Biol. Psychiat.* 22: 1481-1485.
7. Andreasen, N.C. 1982. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch. Gen. Psychiat.* 39: 784-788.
8. Axelsoon, E.; Ratnakumar, A.; Arendt, M-L.; Maqbool, K.; Webster, M.; Perloski, M.; Liberg, O.; Arnemo, J.M.; Hedhammar, A.; Lindblad-Toh, K. 2013. The genomic signature of dog domestication reveals adaptation to a starch-rich diet. *Nature* 495:360-364.
9. American Psychiatric Association Task Force on Nomenclature and Statistics and Committee on Nomenclature and Statistics. 1980. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, American Psychiatric Association.
10. Barker, D.J. 1998. In utero programming of chronic disease. *Clin. Sci.* 95: 115-128.
11. Barr, A.; Phillips, A. 1998. Chronic Mild Stress Has No Effect on Responding by Rats for Sucrose Under a Progressive Ratio Schedule. *Physiol. Behav.* 64: 591-597.
12. Beerda, B.; Schilder, M.; van Hooff, J.; de Vries, H. 1997. Manifestations of chronic and acutestress in dogs. *App. Anim. Behav. Sci.* 52: 307-319.
13. Beerda, B.; Schilder, M.B.H.; van Hooff, J.A.A.M.; de Vries H.W.; Mol, J.A. 1999. Chronic Stress in Dogs Subjected to Social and Spatial Restriction. I. Behavioral Responses. *Physiol. Behav.* 66: 233-242.
14. Berenbaum, H.; Oltmanns, T.F. 1992. Emotional experience and expression in schizophrenia and depression. *J. Abnorm. Psychol.* 101: 37-44.
15. Berlin, I.; Givry-Steiner, L.; Lecrubier, Y.; Puech, A.J. 1998. Measures of anhedonia and hedonic responses to sucrose in depressive and

- schizophrenic patients in comparison with healthy subjects. *Eur. Psychiat.* 13: 303–309.
16. Berridge, K.C. 2000. Measuring hedonic impact in animals and infants: microstructure of affective taste reactivity patterns. *Neurosci. Biobehav. R.* 24: 173–198.
 17. Berridge, K.C.; Kringelbach, M.L. 2008. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology* 199: 457–480.
 18. Berridge, K.C.; Robinson, T.E. 1998. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res. Brain Res. Rev.* 28: 309–369.
 19. Bjorntorp, P. 1997. Endocrine abnormalities in obesity. *Diabetes Rev.* 5: 52–68.
 20. Blackburn, J.R.; Phillips, A.G.; Fibiger, H.C. 1987. Dopamine and preparatory behavior: I. Effects of pimozide. *Behav. Neurosci.* 101: 352–360.
 21. Blass, E.M.; Hoffmeyer, L.B. 1991. Sucrose as an Analgesic for Newborn Infants. *Pediatrics* 87:215–218.
 22. Blass, E.M.; Watt, L.B. 1999. Suckling- and sucrose-induced analgesia in human newborns. *Pain* 83: 611–623.
 23. Cabanac, M. 1971. Physiological Role of Pleasure. *Science* 173: 1103–1107.
 24. Calvez, J.; Fromentin, G.; Nadkarni, N.; Darcel, N.; Even, P.; Tome, D.; Ballet, N.; Chaumontet, C. 2011. Inhibition of food intake induced by acute stress in rats is due to satiation effects. *Physiol. Behav.* 104: 675–683.
 25. Cavagnini, F.; Croci, M.; Putignano, P.; Petroni, M.L.; Invitti, C. 2000. Glucocorticoids and neuroendocrine function. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 24: S77–S79.
 26. Chapman, L.J.; Chapman, J.P.; Raulin, M.L. 1976. Scales for physical and social anhedonia. *J. Abnorm. Psychol.* 85: 374–382.
 27. Clouard, C.; Loison, F.; Meunier-Salaün, M.C.; Val-Laillet, D. 2014. An attempt to condition flavour preference induced by oral and/or postoral administration of 16% sucrose in pigs. *Physiol. Behav.* 124: 107–115.
 28. Correa, M.; Carlson, B.B.; Wisniecki, A.; Salamone, J.D. 2002. Nucleus accumbens dopamine and work requirements on interval schedules. *Behav. Brain Res.* 137, 179–187.
 29. Dallman, M.F.; Pecoraro, N.C.; La Fleur, S.E.; Warne, J.P.; Ginsberg, A.B.; Akana, S.F.; Laugero, K.C.; Houshyar, H.; Strack, A.M.; Bhatnagar, S.; Bell, M.E. 2006. Glucocorticoids, chronic stress, and obesity. *Prog. Brain Res.* 153: 75–105.
 30. Dal-Zotto, S.; Marti, O.; Delgado, R.; Armario, A. 2004. Potentiation of glucocorticoid release does not modify the long-term effects of a single exposure to immobilization stress. *Psychopharmacology* 177: 230–237.
 31. Davis, C.; Woodside, D.B. 2002. Sensitivity to the rewarding effects of food and exercise in the eating disorders. *Compr. Psychiat.* 43: 189–194.
 32. Der-Avakian, A.; Markou, A. 2012. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Cell* 35: 68–77.
 33. Dichter, G.S.; Tomarken, A.J.; Shelton, R.C.; Sutton, S.K. 2004. Early- and late-onset startle modulation in unipolar depression. *Psychophysiology* 41: 433–440.
 34. Dunn, B.D.; Dalgleish, T.; Lawrence, A.D.; Cusack, R.; Ogilvie, A.D. 2004. Categorical and dimensional reports of experienced affect to emotion-inducing pictures in depression. *J. Abnorm. Psychol.* 113: 654–660.

35. Dwyer, D. M. 2012. Licking and liking: The assessment of hedonic responses in rodents. *Q. J. Exp. Psychol.* 65: 371–394.
36. Fawcett, J.; Clark, D.C.; Scheftner, W.A.; Hedeker, D. 1983. Differences between anhedonic and normally hedonic depressive states. *Am. J. Psychiat.* 140: 1027–1030.
37. Figueroa, J.; Solà-Oriol, D.; Pérez, J.; Manteca, X. 2012. Acute stress in post-weaned pigs increases the detection threshold for sucrose. 46th International Congress of the International Society for Applied Ethology, Vienna, Austria.
38. Figueroa, J.; Solà-Oriol, D.; Pérez, J.; Manteca, X. 2014. Psychological stress caused by movement restriction affects sucrose detection in nursery pigs. 48th International Congress of the International Society for Applied Ethology, Vitoria, Spain.
39. Forbes, N. F.; Stewart, C.A.; Matthews, K.; Reid, I.C. 1996. Chronic mild stress and sucrose consumption: validity as a model of depression. *Physiol. Behav.* 60: 1481–1484.
40. Foster, M.T.; Solomon, M.B.; Huhman, K.L.; Bartness, T.J. 2006. Social defeat increases food intake, body mass, and adiposity in Syrian hamsters. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 290: R1284–R1293.
41. Foussias, G.; Remington, G. 2010. Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor. *Schizophrenia Bull.* 36: 359–369.
42. Fureix, C.; Beaulieu, C.; Argaud, S.; Rochais, C.; Quinton, M.; Séverine Henry, S.; Hausberger, M.; Mason, G. 2015. Investigating anhedonia in a non-conventional species: do some riding horses *Equus caballus* display symptoms of depression? *Appl. Anim. Behav. Sci.* 162: 26–36.
43. Glaser, D.; Wanner, M.; Tinti, J.M.; Nofre, C. 2000. Gustatory responses of pigs to various natural and artificial compounds known to be sweet in man. *Food Chemistry* 68: 375–385.
44. Grabenhorst, F.; Rolls, E.T. 2011. Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. *Trends Cogn. Sci.* 15: 56–67.
45. Grill, H. J.; Norgren, R. 1978. The taste reactivity test. I. Mimetic responses to gustatory stimuli in neurologically normal rats. *Brain Res.* 143: 263–279.
46. Groesz, L.M.; McCoy, S.; Jenna, C.; Saslow, L.; Stewart, J.; Adler, N.; Laraia, B.; Epel, E. 2012. What is eating you? Stress and the drive to eat. *Appetite* 58: 717–721.
47. Grønli, J.; Murison, R.; Bjorvatnb, B.; Sørensen, E.; Portas C.M.; Ursina, R. 2004. Chronic mild stress affects sucrose intake and sleep in rats. *Behavioural Brain Research* 150: 139–147.
48. Grønli, J.; Murison, R.; Fiskea, E.; Bjorvatnb, B.; Sørensen, E.; Portas C.M.; Ursina R. 2005. Effects of chronic mild stress on sexual behavior, locomotor activity and consumption of sucrose and saccharine solutions. *Physiol. Behav.* 84: 571–577.
49. Guzmán-Pino, S.; Solà-Oriol, D.; Figueroa, J.; Pérez, J.F. 2014. Influence of the protein status of piglets on their ability to select and prefer protein sources. *Physiol. Behav.* 129: 43–49.
50. Harris, R.B.; Zhou, J.; Youngblood, B.D.; Smagin, G.N.; Ryan, D.H. 1997. Failure to change exploration or saccharin preference in rats exposed to chronic mild stress. *Physiol. Behav.* 63: 91–100.
51. Harvey, P.O; Armony, J.; Malla, A.; Lepage, M. 2010. Functional neural substrates of self reported physical anhedonia in non-clinical individuals and in patients with schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 44: 707–716.

52. Haslam, J. 1809. Observations on Madness and Melancholy; Including Practical Remarks on those Diseases, together with Cases, and an Account of the Morbid Appearances on Dissection, Callow.
53. Heim, C.; Binder, E.B. 2012. Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp. Neurol.* 233: 102–111.
54. Heim, C.; Nemeroff, C.B. 1999. The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol. Psychiat.* 46: 1509–1522.
55. Hellekant, G.; Danilova, V. 1999. Taste in domestic pig, *sus scrofa*. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 82: 8–24.
56. Ho, N.; Sommers, M. 2013. Anhedonia: A Concept Analysis. *Arch. Psychiat. Nurs.* 27: 121–129.
57. Huston, J.; Silva, M.; Komorowski, M.; Schulz, D.; Topic, B. 2013. Animal models of extinction-induced depression: Loss of reward and its consequences. *Neurosci. Biobehav. R.* 37: 2059–2070.
58. Hyman, S.E.; Fenton, W.S. 2003. Medicine. What are the right targets for psychopharmacology? *Science* 299: 350–351.
59. Isella, V.; Iurlaro, S.; Piolti, R.; Ferrarese, C.; Frattola, L.; Appollonio, I.; Melzi, P.; Grimaldi, M. 2003. Physical anhedonia in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosur. Ps.* 74: 1308–1311.
60. Kaufman, D.; Banerji, M.A.; Shorman, I.; Smith, E.L.P.; Coplan, J.D.; Rosenblum, L.A.; Kral, J.G. 2007. Early-life stress and the development of obesity and insulin resistance in juvenile bonnet macaques. *Diabetes* 56: 1382–1386.
61. Kazes, M.; Danion, J.M.; Grange, D.; Pradignac, a.; Simon, C.; Burrus-Mehl, F.; Schlienger, J.L.; Singer, L. 1994. Eating behaviour and depression before and after antidepressant treatment: a prospective, naturalistic study. *J. Affect. Disord.* 30: 193–207.
62. Keedwell, P.A.; Andrew, C.; Williams, S.C.R.; Brammer, M.J.; Phillips, M.L. 2005. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol. Psychiat.* 58: 843–853.
63. Kelley, A.E.; Bakshi, V.P.; Haber, S.N.; Steininger T.L.; Will M.J.; Zhang, M. 2002. Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum. *Physiol. Behav.* 76: 365–377.
64. Klein, D.F. 1974. Endogenomorphic depression. A conceptual and terminological revision. *Arch. Gen. Psychiat.* 31: 447–454.
65. Koob, G.; Zimmer, A. 2012. Animal models of psychiatric disorders. **In:** Aminoff, M.; Boller, F.; Swaab, D. (Eds). *Handbook of Clinical Neurology.* 3^a ed. Elsevier. pp. 137–166.
66. Kringelbach, M.L.; Stein, A.; van Hartevelt, T.J. 2012. The functional human neuroanatomy of food pleasure cycles. *Physiol. Behav.* 106: 307–316.
67. Ley, J.; Bennett, P.; Coleman, G. 2008. Personality dimensions that emerge in companion canines. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 110: 305–317.
68. Maniam, J.; Morris, M. 2012. The link between stress and feeding behaviour. *Neuropharmacology* 63: 97–110.
69. Marcon de Brito, C.B.; Félix, A.P.; Moreto de Jesus, R.; de França, M.I.; de Oliveira, S.G.; Krabbe, E.L.; Maiorka, A. 2010. Digestibility and palatability of dog foods containing different moisture levels, and the inclusion of a mould inhibitor. *Anim. Feed. Sci. Tech.* 159: 150–155.

70. Markou, A.; Chiamulera, C.; Geyer, M.A.; Tricklebank, M.; Steckler, T. 2009. Removing obstacles in neuroscience drug discovery: the future path for animal models. *Neuropsychopharmacology* 34: 74–89.
71. Markou, A.; Kostenb, T.; Kooba, G. 1998. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 18: 135–174.
72. Martí, O.; Martí, J.; Armario, A. 1994. Effects of chronic stress on food intake in rats: influence of stressor intensity and duration of daily exposure. *Physiol. Behav.* 55: 747–753.
73. Matthews, K.; Forbes, N.; Reid, I. 1995. Sucrose Consumption as an Hedonic Measure Following Chronic Unpredictable Mild Stress. *Physiol. Behav.* 57: 241–248.
74. Meyer-Lindenberg, A.; Weinberger, D.R. 2006. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 7: 818–827.
75. McIntosh, J.; Anisman, H.; Merali, Z. 1999. Short- and long-periods of neonatal maternal separation differentially affect anxiety and feeding in adult rats: gender-dependent effects. *Dev. Brain Res.* 113: 97–106.
76. Meehl, P.E. 1962. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *Am. Psychol.* 17: 827–838.
77. Mennella, J.A.; Pepino, M.Y.; Lehmann-Castor, S.M.; Yourshaw, L.M. 2010. Sweet preferences and analgesia during childhood: effects of family history of alcoholism and depression. *Addiction* 105: 666–675.
78. Moeser, A.J.; Borst, L.B.; Overman, B.L.; Pittman, J.S. 2012. Defects in small intestinal epithelial barrier function and morphology associated with peri-weaning failure to thrive syndrome (PFTS) in swine. *Res. Vet. Sci.* 93: 975–982.
79. Mueller, B.R.; Bale, T.L. 2006. Impact of prenatal stress on long term body weight is dependent on timing and maternal sensitivity. *Physiol. Behav.* 88: 605–614.
80. Nunez, H.; Ruiz, S.; Soto-Moyano, R.; Navarrete, M.; Valladares, L.; White, A.; Perez, H. 2008. Fetal undernutrition induces overexpression of CRH mRNA and CRH protein in hypothalamus and increases CRH and corticosterone in plasma during postnatal life in the rat. *Neurosci. Lett.* 448: 115–119.
81. Pecoraro, N., Reyes, F., Gomez, F., Bhargava, A.; Dallman, M.F. 2004. Chronic stress promotes palatable feeding, which reduces signs of stress: feedforward and feedback effects of chronic stress. *Endocrinology* 145: 3754–3762.
82. Pepino, M.Y.; Mennella, J.A. 2005. Sucrose-induced analgesia is related to sweet preferences in children but not adults. *Pain* 119: 210–218.
83. Pluske, J.; Hampson, D.J.; Williams, I.H. 1997. Factors influencing the structure and function of the small intestine in the weaned pig: a review. *Livest. Prod. Sci.* 51: 215–236.
84. Pullena, A.; Ndende, R.; Stephen, J. 2010. Preferences for toy types and presentations in kennel housed dogs. *App. Anim. Behav. Sci.* 125: 151–156.
85. Rabasa, C.; Muñoz-Abellán, C.; Daviu, N.; Nadal, R.; Armario, A. 2011. Repeated exposure to immobilization or two different footshock intensities reveals differential adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Physiol. Behav.* 103: 125–133.
86. Rado, S. 1956. *Psychoanalysis of Behavior; Collected Papers*, Grune and Stratton.
87. Ribot, T. 1896. *La Psychologie des Sentiments*, F. Alcan.

88. Rolls, E. T. 2009. Functional neuroimaging of umami taste: What makes umami pleasant? *Am. J. Clin. Nutr.* 90:804S-813S.
89. Rooney, N.; Gaines, S.; Hiby, E. 2009. A practitioner's guide to working dog welfare. *J. Vet. Behav.-Clin. Appl. Res.* 4: 127-134.
90. Rooney, N.; Gaines, S.; Bradshaw, J. 2007. Behavioural and glucocorticoid responses of dogs (*Canis familiaris*) to kennelling: Investigating mitigation of stress by prior habituation. *Physiol. Behav.* 92: 847-854.
91. Salamone, J.D. 1996. The behavioral neurochemistry of motivation: Methodological and conceptual issues in studies of the dynamic activity of nucleus accumbens dopamine. *J. Neurosci. Meth.* 64:137-149.
92. Salamone, J.D.; Correa, M.; Mingote, S.; Weber S.M. 2003. Nucleus accumbens dopamine and the regulation of effort in food-seeking behavior: implications for studies of natural motivation, psychiatry, and drug abuse. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 305: 1-8.
93. Salamone, J.D.; Correa, M.; Mingote, S.; Weber S.M. 2005. Beyond the reward hypothesis: alternative functions of nucleus accumbens dopamine. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 34-41.
94. Schiffman, S.S.; Graham, B.G.; Sattely-Miller, E.A.; Peterson-Dancy, M. 2000. Elevated and Sustained Desire for Sweet Taste in African-Americans: A Potential Factor in the Development of Obesity. *Nutrition* 16: 886-893.
95. Seo, H.; Lee, D. 2007. Temporal filtering of reward signals in the dorsal anterior cingulate cortex during a mixed-strategy game. *J. Neurosci.* 27: 8366-8377.
96. Shore, D.M.; Rafal, R.; Parkinson, J.A. 2011. Appetitive motivational deficits in individuals with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 26, 280-288.
97. Slater, R.; Cornelissen, L.; Fabrizi, L.; Patten, D.; Yoxen, J.; Worley, A.; Boyd, S.; Meek, J.; Fitzgerald, M. 2010. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet* 376: 1225-32.
98. Sloan, D.M.; Strauss, M.E.; Quirk, S.W.; Sajatovic, M. 1997. Subjective and expressive emotional responses in depression. *J. Affect. Disord.* 46: 135-141.
99. Sloan, D.M.; Strauss, M.E.; Wisner, K.L. 2001. Diminished response to pleasant stimuli by depressed women. *J. Abnorm. Psychol.* 110: 488-493.
100. Snaith, R.P.; Hamilton, M.; Morley, S.; Humayan, A.; Hargreaves, D.; Trigwell, P. 1995. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br. J. Psychiat.* 167: 99-103.
101. Starkstein, S.E.; Jorge, R.; Mizrahi, R.; Robinson, R. 2005. The construct of minor and major depression in Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiat.* 162: 2086-2093.
102. Surguladze, S.; Brammer, M.J.; Keedwell, P.; Giampietro, V.; Young, A.W.; Travis, M.J.; Williams, S.C.; Phillips, M.L. 2005. A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol. Psychiat.* 57: 201-209.
103. Taddio, A.; Shah, V.; Atenafu, E.; Katz, J. 2009. Influence of repeated painful procedures and sucrose analgesia on the development of hyperalgesia in newborn infants. *Pain* 144: 43-48.
104. Tomiyama, A.J.; Dallman, M.F.; Epel, E.S. 2011. Comfort food is comforting to those most stressed: evidence of the chronic stress response network in high stress women. *Psychoneuroendocrinology* 36: 1513-1519.

105. Torres, S.; Nowson, C. 2007. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition* 23: 887-894.
106. Vallès, A.; Martí, O.; García, A.; Armario, A. 2000. Single exposure to stressors causes long lasting, stress-dependent reduction of food intake in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 279: R1138-R1144.
107. Watson, D.; Clark, L.A.; Weber, K.; Assenheimer, J.S.; Strauss, M.E.; McCormick, R.A. 1995a. Testing a tripartite model: II. Exploring the symptom structure of anxiety and depression in student, adult, and patient samples. *J. Abnorm. Psychol.* 104: 15-25.
108. Watson, D.; Weber, K.; Assenheimer, J.S.; Clark, L.A.; Strauss, M.E.; McCormick, R.A. 1995b. Testing a tripartite model: I. Evaluating the convergent and discriminant validity of anxiety and depression symptom scales. *J. Abnorm. Psychol.* 104: 3-14.
109. Weiss, F.; Markou, A.; Lorang, M.T.; Koob, G.F. 1992. Basal extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens are decreased during cocaine withdrawal after unlimited-access self-administration. *Brain Res.* 593: 314-318.
110. Willner, P. 1991. Animal models as simulations of depression. *Trends Pharmacol Sci.* 12:131-136.
111. Willner, P. 1997a. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology* 134: 319-329.
112. Willner, P. 1997b. The chronic mild stress procedure as an animal model of depression: valid, reasonably reliable, and useful. *Psychopharmacology* 134: 371-377.
113. Willner, P.; Towell, A.; Sampson, D.; Sophokleous, S.; Muscat, R. 1987. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology* 93: 358-364.