



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

Análisis de conductas estereotipadas en ratones C57BL/6

TESIS

Que para obtener el título de Licenciado en Psicología

PRESENTA:

PERALTA RAMÍREZ MIROSLAVA

NÚMERO DE CUENTA: 311133329

Tel.: 5653-5767

E-mail: psicmiroslavap@gmail.com

DIRECTOR DE TESIS: DR. OCTAVIO CESAR GARCÍA GONZÁLEZ

REVISOR: DR. HUGO SANCHEZ CASTILLO

Ciudad Universitaria, CDMX, 2019

Apoyado por PAPIIT-IN304817



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo fue desarrollado en el Laboratorio de Neurobiología del Síndrome de Down de la Facultad de Psicología de la UNAM y con el apoyo del proyecto PAPIIT-IN304817 “El papel de la trombospondina-1 (TSP-1) en la plasticidad neuronal asociada al síndrome de Down”.

Índice

Lista de abreviaturas-----	4
Resumen -----	5
Introducción -----	6
1.1 Conductas estereotipadas en desarrollo típico -----	8
1.2 Conductas estereotipadas en trastornos del neurodesarrollo	
1.2.1 Trastorno del Espectro Autista -----	10
1.2.2 Síndrome de X Frágil -----	11
1.2.3 Síndrome de Rett -----	12
1.3 Conductas estereotipadas en enfermedades neurodegenerativas	
1.3.1 Enfermedad de Alzheimer -----	14
1.3.2 Demencia frontotemporal -----	15
1.3.3 Enfermedad de Parkinson -----	15
2 Conductas estereotipadas en ratones -----	16
2.1 Conductas estereotipadas de bajo orden -----	18
2.2 Conductas estereotipadas de alto orden -----	21
3 Sistemas de neurotransmisión relacionados con las conductas estereotipadas	
3.1 Serotonina -----	22
3.2 Dopamina -----	23
3.3 Glutamato -----	25
3.4 GABA -----	26
Justificación -----	27
Objetivos -----	28
Hipótesis -----	28
Metodología -----	30
Resultados -----	34
Discusión -----	41
Conclusión -----	47
Referencias -----	48

Abreviaturas

- **ACE:** Adverse Childhood Experience Questionnaire
- **ADI-R:** Entrevista para el Diagnóstico del Autismo – Revisada
- **ADOS:** Escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo
- **CDR:** Índice Clínico de Demencia
- **CE:** Conductas estereotipadas
- **CEAO:** Conductas estereotipadas de alto orden
- **CEBO:** Conductas estereotipadas de bajo orden
- **CEP:** Conductas estereotipadas primarias
- **CES:** Conductas estereotipadas secundarias
- **CIE-10:** Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª edición
- **CRI:** Inventario de Respuestas de Afrontamiento
- **DFT:** Demencia frontotemporal
- **DSM-V:** Manual Diagnóstico y Estadístico de Desórdenes Mentales, versión V
- **DT:** Desarrollo típico
- **EA:** Enfermedad de Alzheimer
- **EM:** Estereotipias de las manos
- **EP:** Enfermedad de Parkinson
- **fvFTD:** Variante frontal de la demencia frontotemporal
- **MMSE:** Mini-Mental State Examination
- **RBQ-2:** Cuestionario de Conductas Repetitivas
- **RBS-R:** Escala de Conductas Repetitivas-Revisado
- **SRB:** Escala de Conductas Repetitivas y Estereotipadas
- **SRI:** Inventario de Clasificación de Estereotipias
- **TEA:** Trastorno del Espectro Autista

Resumen

Las conductas estereotipadas o estereotipias son comunes a diversos trastornos del neurodesarrollo, enfermedades neurodegenerativas y desarrollo típico. Estas conductas son disruptivas con las actividades de la vida diaria y tienen un impacto negativo en el desarrollo de diversas habilidades cognitivas, como la motricidad, funciones ejecutivas y lenguaje. Las estereotipias tienen diferencias en el fenotipo conductual, neuroanatómico y neuroquímico de acuerdo a la enfermedad o trastorno en el que se presenten, sin embargo, estas diferencias no han sido completamente exploradas a pesar de su potencial para el diagnóstico clínico y terapéutico. Existen dos tipos de estereotipias: de bajo orden o simples y de alto orden o complejas. Ambas se presentan de manera independiente unas de otras y en algunos casos se pueden presentar de manera conjunta, lo cual dificulta su evaluación a nivel conductual en modelos de ratones. El objetivo de esta tesis fue evaluar las conductas estereotipadas durante el desarrollo típico del ratón C57BL/6 y dos de sus generaciones endogámicas, mediante la exploración de objetos novedosos de Blick et al., (2015) con algunas modificaciones. Nuestros resultados muestran que los ratones C57BL/6 presentan estereotipias de bajo orden como brincos, excavaciones y acicalamientos persistentes. También observamos que los ratones que provienen de cruces endogámicas muestran, además de las estereotipias de bajo orden, estereotipias de alto orden, como aversión al cambio. Estos resultados sugieren que las modificaciones realizadas a la exploración de objetos novedosos permiten evaluar de manera simultánea estereotipias de bajo orden y alto orden. Además, al ser una prueba de conducta libre los resultados no se ven afectados por diferencias en procesos como aprendizaje o memoria por lo que es más sencillo realizar comparaciones entre distintas cepas de ratones.

Palabras clave: ratón C57BL/6, estereotipias de bajo orden, estereotipias de alto orden, campo abierto circular.

Introducción

1. Conductas estereotipadas

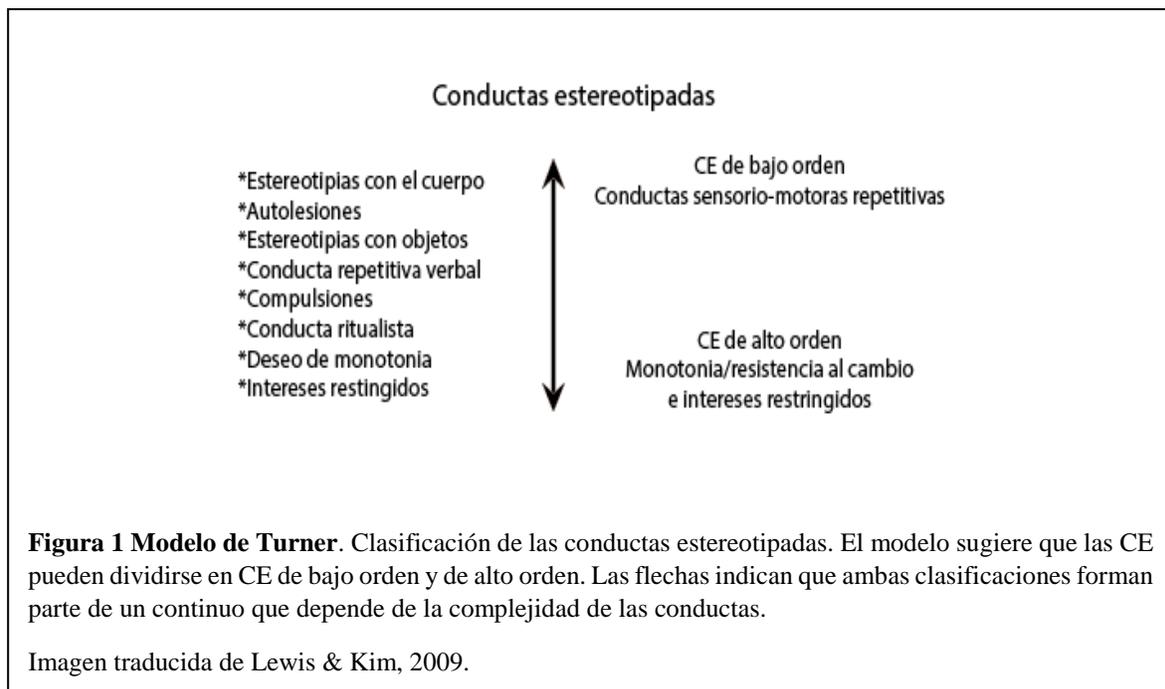
Las conductas estereotipadas (CE) se definen como patrones de comportamiento repetitivo e invariante, carentes de una función u objetivo aparente, desadaptativas e incluso autolesivas (Guariglia & Chadman, 2013; Novak, Bailoo, Melotti & Würbel, 2016). Pueden ser ejecuciones motrices simples o involucrar algún tema, objeto o interacción con el ambiente que resulte inapropiado. Las CE se pueden desencadenar como resultado de condiciones con privación ambiental, incluyendo ceguera congénita y empobrecimiento ambiental (Bechard, Cacodcar, King & Lewis, 2016). Estas conductas suelen ser parte de una serie de sintomatologías que se presentan en diversos trastornos como: autismo, síndrome de Rett, síndrome de X Frágil, enfermedad de Parkinson y demencia frontotemporal, entre otros (Garner et al., 2011; Muehlmann et al., 2012; Whitehouse, Curry-Pochy, Shafer, Rudy & Lewis, 2017).

Las CE se dividen en conductas estereotipadas primarias (CEP), si se observan en población con desarrollo típico y conductas estereotipadas secundarias (CES), si se relacionan con desordenes del neurodesarrollo, psiquiátricos, alteraciones vasculares, metabólicas o neurodegenerativas (Barry, Baird, Lascelles, Bunton & Hedderly, 2011). La mayoría de las CEP suelen desaparecer a lo largo del desarrollo, pero algunos casos prevalecen hasta la edad adulta, aunque la severidad disminuye. En el caso de las CES, estas tienden a incrementar su severidad conforme la edad avanza.

El Manual Estadístico y Diagnóstico de las Enfermedades Mentales en su quinta edición (DSM-V), considera que las estereotipias para ser consideradas como tales, deben prevalecer por más de 4 semanas, enfatizando que estas conductas puedan interferir con las actividades diarias y llegar a ser autolesivas. Tanto el DSM-V como el manual de Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima edición (CIE-10), clasifican las CE en cuatro categorías: a) estereotipias motoras, b) intereses restringidos, c) adherencia a rutinas no funcionales y d) preferencia restringida de objetos (Leekam et al., 2007).

Otra clasificación ampliamente utilizada para definir las CE dentro de la investigación, es a partir del modelo de Turner (Figura 1). Este modelo se compone de dos categorías: CE de bajo orden (CEBO) y CE de alto orden (CEAO). Dentro de las CEBO se incluyen las disquinesias espontáneas, movimientos repetitivos, manipulación de objetos restringidos y autolesiones repetitivas (Guariglia & Chadman, 2013; Leekam et al., 2007; Whitehouse et al., 2017). Algunas de las CEBO más comunes son: agitación de manos o brazos, torsión o balanceo de la cabeza, movimientos de los dedos y vocalización repetitiva, entre otros (Cardona et al., 2016). Las CEBO suelen tener una duración de

segundos a minutos y presentarse varias veces a lo largo del día (Singer, 2009). Por otro lado las CEAO se refieren a conductas repetitivas de mayor complejidad, como la adherencia a rutinas, conductas ritualistas, ansiedad obsesiva por la monotonía, intereses restringidos, patrones de manipulación de objetos, repeticiones del lenguaje, etc. (Blick et al., 2015; Guariglia & Chadman, 2013; Whitehouse et al., 2017).



Se ha propuesto que el substrato neuroanatómico y neuroquímico puede ser diferente para cada categoría de CE. En el caso de las CEBO, se sugiere que son mediadas por los ganglios basales y sus conexiones de control motor, debido a que algunas de las funciones de los ganglios basales son seleccionar respuestas motoras adecuadas a diferentes condiciones ambientales, mantener las acciones dirigidas a metas y el control motor fino y grueso, por lo tanto las alteraciones en la comunicación entre las estructuras de los ganglios basales facilita la aparición de CEBO (Grossberg & Kishnan, 2018; McBride & Parker, 2015). Por otra parte se sugiere que las CEAO se relacionan con alteraciones en la actividad de la corteza cerebral, hipocampo, cerebelo y amígdala, ya que se han visto relacionados con otras funciones cognitivas como la flexibilidad cognitiva y con procesos de atención y aprendizaje (Grossberg & Kishnan, 2018; Larkin et al., 2017).

Las CE pueden ser similares a otras alteraciones que involucran actividad motora repetitiva, por lo que, para su correcto diagnóstico es importante diferenciarlas de tics, compulsiones y disquinesia

paroxística (Cipriani, Vedovello, Ulivi, Nuti & Lucetti, 2013). Por ejemplo, los TICs son movimientos abruptos, breves y rápidos, con una duración poco mayor a 500 milisegundos, mientras que las CE pueden durar de segundos a minutos. En el caso de los movimientos compulsivos hay detrás un pensamiento obsesivo y pueden fungir para eliminar algún discomfort, mientras que las CE no tienen un fin particular. Por otro lado en las disquinesias paroxísticas se presentan ataques recurrentes de movimientos abruptos e involuntarios, por el contrario las CE se presentan de manera voluntaria aunque carentes de una función aparente (Cipriani et al., 2013; Leekam et al., 2007).

Respecto a la etiología de las CE se han sugerido distintas hipótesis, la primera de ellas sugiere que son conductas adquiridas que prevalecen como resultado de un reforzador continuo. La segunda hipótesis propone que las CE surgen a partir de anomalías en distintos procesos de maduración neurológica, particularmente en vías neuromusculares. También se ha sugerido que las CE pueden ser resultado de alteraciones en los niveles de neurotransmisores y expresión de receptores (Harris, Mahone & Singer, 2008; Thelen, 1979), o que estas conductas pueden funcionar como moduladoras de los niveles de atención al incrementar o decrementar la estimulación que se recibe del medio (Tröster, Brambring & Beelmann, 1991). La presencia de CE también puede deberse a alteraciones neurobiológicas y genéticas, esto se propone a partir de estudios con hermanos en los que se ha demostrado que hay homogeneidad tanto en el tipo como en la frecuencia de CEBO en gemelos (Barry et al., 2011; Gennaro et al., 2010), y en estudios donde se analizó la prevalencia de las CE en personas sin discapacidad intelectual, encontrando que el 25% de los participantes tenían antecedentes familiares de CE (Harris et al., 2008).

Aunque la presencia de CE no es un indicador directo de una alteración cerebral (Garner, 2005), estas conductas ocurren con mayor frecuencia conforme la severidad de algún desorden cerebral incrementa, y sus características pueden variar en función de la enfermedad o trastorno al que estén relacionadas. De manera general, las estereotipias pueden llegar a ser disruptivas en la vida diaria y afectar el desarrollo de diversas habilidades cognitivas (Blick et al., 2015; Larkin, Meins, Centifanti, Fernyhough & Leekam, 2017). Sin embargo, la falta de modelos experimentales para estudiar el origen, desarrollo y mantenimiento de las CE ha sido una limitante en el área de la psicobiología.

1.1 Conductas estereotipadas en desarrollo típico.

Las CE se han descrito consistentemente en desarrollo típico (DT), estas conductas se presentan como resultado de un proceso de maduración neuronal y son frecuentes entre los 2 y 12 meses de edad. Las CE pueden incrementar hasta los tres años y su decremento se da hasta pasados los cuatro años (Evans

et al., 2004; Leekam et al., 2007), se les ha atribuido un papel funcional importante para la ganancia de control neuromuscular y lograr ejecutar acciones complejas dirigidas a metas (Arnott et al., 2010). Pueden prevalecer en un buen porcentaje de personas hasta la edad adulta, pero con una severidad menor (Prioni et al., 2012).

Las CE se presentan tanto en DT como en diversos trastornos del neurodesarrollo, por lo que es importante realizar estudios que permitan conocer el perfil de estas conductas y su prevalencia a lo largo del desarrollo. Las CE podrían ser una herramienta para el diagnóstico temprano de alteraciones en el neurodesarrollo, con esta finalidad se han utilizado diversas baterías neuropsicológicas, las cuales son entrevistas semiestructuradas como el Inventario de Respuestas de Afrontamiento (CRI, por sus siglas en inglés) y la Entrevista para el Diagnóstico del Autismo (ADI-R, por sus siglas en inglés). El Cuestionario de Conductas Repetitivas (RBQ-2), se generó a partir de los ítems relevantes para las CE que se encuentran en el CRI y el ADI-2, dando como resultado una entrevista semiestructurada que permite evaluar un espectro más amplio de CE en el desarrollo típico, y detectar desde etapas tempranas las CE que pueden relacionarse con alteraciones en el desarrollo. Mediante el uso de esta batería se ha observado que las CEBO y las CEAO se presentan de manera independiente unas de otras, lo cual sugiere que el sustrato neuroanatómico y/o molecular es distinto para cada una de ellas (Leekam et al., 2007; Uljarević et al., 2017).

Se han encontrado diferencias entre la función adaptativa que tienen las CE, por un lado las CEBO entre el primer y segundo año de vida facilitan la adquisición de habilidades motrices, mientras que en edad preescolar las CEAO ayudan a regular la ansiedad, la atención, el aprendizaje y la autoestimulación (Berkson & Tupa, 2000; Larkin et al., 2017). Por otra parte, se ha encontrado una relación entre las habilidades lingüísticas entre el segundo y el tercer año de vida y la prevalencia de las CE. Un índice mayor de CEBO tiene una correlación inversa con el nivel de vocabulario y habilidades cognitivas no verbales, al mismo tiempo un incremento en el lenguaje receptivo es un buen predictor del decremento de CE (Ray-Subramanian & Ellis Weismer, 2012). Mientras que las CEAO tienen una mayor relación con la flexibilidad cognitiva (Larkin et al., 2017; Tregay, Gilmour & Charman, 2009), esto reafirma que las CE tienen una estrecha relación con distintas funciones cognitivas.

1.2 Conductas estereotipadas en trastornos del neurodesarrollo

1.2.1 Trastorno del Espectro Autista.

El Trastorno del Espectro Autismo (TEA), es definido como un desorden del neurodesarrollo diagnosticado por déficits en dos elementos centrales del comportamiento: 1) inusuales interacciones sociales y alteración en la comunicación social y 2) conductas estereotipadas y repetitivas con intereses restringidos (Asociación Psiquiátrica Americana, 2014). Las CEBO características del TEA incluyen patrones motores simples como balanceo o aleteo de las extremidades, mientras que las CEAO se presentan como conductas perseverativas, adherencia a rutinas, intolerancia al cambio e intereses restringidos (Blick et al., 2015; Pearson et al., 2011).

En términos de investigación, se ha prestado más atención a las alteraciones en la comunicación e interacción social como herramienta para una detección temprana. Sin embargo, hay evidencia que sugiere que puede hacerse una diferenciación temprana entre niños con alto riesgo de tener TEA que aquellos con bajo riesgo a partir de las CE (Arnott et al., 2010; Rogers, 2009). En edades de entre 18 y 24 meses de edad se ha observado que la manipulación repetida de objetos y las estereotipias motoras logran diferenciar entre niños con TEA, desarrollo típico (DT) y retraso en el desarrollo no especificado (Morgan, Wetherby & Barber, 2008; Watt, Wetherby, Barber & Morgan, 2008). Dentro del mismo rango de edad también se han encontrado diferencias entre las CE que se observan en niños con TEA y niños con síndrome de X Frágil (Wolff et al., 2012).

De forma similar otros estudios han encontrado que hay patrones de exploración visual y manual de objetos a los 12 meses (Ozonoff et al., 2008). Mediante la implementación del ADI-R y el Registro Observacional para el Diagnóstico de Autismo (ADOS, por sus siglas en inglés) se ha logrado diferenciar a niños con alto riesgo de TEA, DT y aquellos con alto riesgo de retraso del desarrollo, en este caso los principales indicadores del TEA fueron la manipulación repetida de objetos y las estereotipias motoras simples, particularmente movimientos repetitivos con los dedos (Iverson & Wozniak, 2007; Loh et al., 2007). Estos resultados sugieren que las estereotipias motoras atípicas pueden ser muy importantes para el diagnóstico temprano de TEA (Elison et al., 2014). Sin embargo, aún no se cuenta con datos concretos acerca del nivel de riesgo que pueden representar las CE en edades tempranas. La información con la que se cuenta indica que su caracterización puede tener implicaciones diagnósticas relevantes para el desarrollo de modelos para el estudio de la patogénesis.

Por otra parte, los niños entre 16 y 24 meses de edad con retrasos en el desarrollo de la comunicación social que son posteriormente diagnosticados con TEA, tienen una mayor prevalencia y frecuencia de CE que aquellos con desarrollo típico (Watt et al., 2008). A pesar de que las CEBO son comunes

en niños menores de 12 meses, durante el segundo año de vida estas conductas van desapareciendo, pero esto no sucede en niños con riesgo de ser diagnosticados con TEA; algunas CE particulares en el TEA tienen mayor frecuencia y prevalencia cuando son medidas a partir del RBQ-2 (Arnott et al., 2010). A pesar de la heterogeneidad que existe en los síntomas que presentan las personas con TEA, existe una correlación positiva entre las alteraciones cognitivas y la severidad de las CE (Grossberg & Kishnan, 2018).

Tal como lo indican los estudios en desarrollo típico, las CE pueden afectar el desarrollo de funciones ejecutivas. Al evaluar funciones cognitivas como aprendizaje inverso y *set-shifting* se ha observado que personas con TEA muestran poca flexibilidad cognitiva (Whitehouse et al., 2017). Y en adultos con autismo se ha visto que hay una correlación entre los niveles de CE y déficits en flexibilidad cognitiva y respuestas de tipo inhibitorias (Lopez, Lincoln, Ozonoff & Lai, 2005).

1.2.2 Síndrome de X frágil

El síndrome de X Frágil se presenta principalmente en varones, es causado por mutaciones relacionadas con el gen *FMRI*, debido a una secuencia repetida en el DNA rica en citosinas y guaninas que provocan la metilación del DNA en regiones promotoras del gen, inhibiendo así la síntesis de la Proteína de Retraso Mental Frágil (FMRP) (Verkerk et al., 1991). Esta proteína juega un papel importante en la formación de sinapsis y su plasticidad (Bassell & Warren, 2008).

El síndrome de X Frágil es una de las principales causas genéticas de discapacidad intelectual y es considerado una causa genética asociada al autismo (Hagerman et al., 2009; Kaufmann et al., 2004). Las personas con este síndrome presentan un retraso general en el desarrollo y discapacidad intelectual que puede ir de leve a moderada y generalmente es severa cuando tiene comorbilidad con el TEA (Kaufmann et al., 2004). El síndrome de X Frágil presenta alteraciones en las habilidades visoespaciales, motrices y del lenguaje, además de tener niveles elevados de estrés, hiperreactividad sensorial y conductas estereotipadas (Boyle & Kaufmann, 2010); dentro de las que destacan el balanceo del cuerpo y sacudir los brazos (Choen, 1991). Mediante la implementación de la Escala de Conductas Repetitivas (RBS-R) se observó que los intereses restringidos y las estereotipias motoras simples son las más disruptivas para esta población, mientras que las autolesiones no fueron muy persistentes. También se encontró una correlación entre los niveles de ansiedad y las conductas ritualistas (Oakes et al., 2016).

A pesar de que no ha sido tan ampliamente investigado, se tienen reportes de que en el síndrome de X Frágil, al igual que en el autismo y en el síndrome de Rett, existe una relación entre los niveles de ansiedad y la incidencia de CE. En un estudio de caso se demostró que la administración de

propranolol, un antagonista beta-adrenérgico que resulta efectivo para reducir los signos de ansiedad, logró disminuir la conducta agresiva y CE (Cohen, 1991). Por otro lado, se ha reportado que cerca del 50% de personas con X Frágil presentan ansiedad de tipo social (Chonchaya, Schneider & Hagerman, 2010; Fryns, Jacobs, Kleczkowska & Berghe, 2008), la cual se relaciona con la presencia de CE, como sacudir las manos (Wadell, Hagerman & Hessler, 2013).

En cuanto a la población que presenta comorbilidad con TEA también se puede llegar a distinguir variantes en el fenotipo conductual. Las estereotipias motoras simples no mostraron diferencias entre síndrome de X Frágil con autismo y autismo idiopático, sin embargo, los intereses restringidos son menos severos en la población con X Frágil (Wolff et al., 2012).

1.2.3 Síndrome de Rett

El síndrome de Rett se debe a mutaciones dentro del gen *MECP2* que resultan en el silenciamiento de este gen. La proteína codificada por *MECP2* es importante para el desarrollo del cerebro, mediante la regulación de la transcripción genética (Chahrour y Zoghbi, 2007; Lam, Yeung, Ko & Priscilla, 2000). Afecta principalmente a niñas, las cuales presentan un periodo de 6 a 18 meses con un desarrollo aparentemente normal, después del cual se da una regresión progresiva del desarrollo que se puede prolongar hasta los 4 años, caracterizada principalmente por la alteración en la comunicación social, pérdida de habilidades motrices y la aparición de estereotipias de las manos (Fabio, Giannatiempo, Antonietti & Budden, 2009; Hagberg, 2002). Otras características del síndrome son la discapacidad intelectual, alteraciones neurológicas y conductuales, apraxia, ataxia, pérdida de habilidades del lenguaje y arritmias respiratorias. También se pueden presentar crisis epilépticas y características conductuales asociadas al TEA (Chao et al., 2010).

Las estereotipias de las manos (EM) son el principal criterio diagnóstico del síndrome de Rett, a pesar de ello, éstas son difíciles de caracterizar y cuantificar sistemáticamente (Dy et al., 2017). Algunos estudios que han buscado desarrollar una clasificación para las EM en el síndrome de Rett ha coincidido en que las mayoría de ellas son movimientos que se realizan a lo largo de la línea media del cuerpo, son continuas y pueden presentarse distintos patrones de movimientos en cada paciente, por lo que se presenta una gran heterogeneidad a lo largo de la población (Goldman & Temudo, 2012; Temudo et al., 2008). Sin embargo, se han encontrado diferencias en el nivel de confiabilidad que tienen distintas escalas de clasificación de las CE presentes en el síndrome de Rett y aquellas que se encuentran en otras alteraciones del desarrollo, esto puede deberse a diferencias en la definición

operacional de las mismas y a la heterogeneidad encontrada dentro del síndrome de Rett (Goldman & Temudo, 2012).

No existe un consenso respecto al desarrollo y la prevalencia de estas CE en el síndrome de Rett (Chin Wong, Hung, Jan, Lee & Taiwan Rett Syndrome Association, 2017), ya que algunos estudios sugieren que estas disminuyen a los 5 años y se observa un decremento adicional después de los 10 años de edad, mientras que otros autores indican que las CE prevalecen a lo largo de la edad. Algunos trabajos han reportado que las estereotipias en forma de aplausos son más comunes en una población joven, mientras que en poblaciones mayores prevalece la torsión de las muñecas o dedos (Temudo et al., 2007; Vignoli, La Briola & Canevini, 2009).

Por otro lado, se ha sugerido que la frecuencia y severidad de las estereotipias pueden incrementar en respuesta a ansiedad o a los niveles de alertamiento (Temudo et al., 2008). En algunos estudios se ha reportado que las EM incrementan en niñas con síndrome de Rett cuando se interrumpen actividades familiares como ver la televisión o escuchar música y que disminuyen si se realizan actividades estructuradas, estimulación ambiental y cuando su cuidador le brinda apoyo para realizar las actividades (Fabio et al., 2009; Stasolla & Caffò, 2013). Otros trabajos han evaluado los niveles de CE en condiciones de estrés, se encontró una correlación positiva entre los niveles de ansiedad, evaluados con la subescala de ansiedad de la batería Evaluación Diagnóstica para Discapacidad Severa (DASH-II, por sus siglas en inglés) y la frecuencia de las CE (Quest, Byiers, Payen, & Symons, 2014).

Similar a lo que sucede en otras poblaciones, en el síndrome de Rett se observa una relación entre las CE y las habilidades cognitivas. Por ejemplo, Fabio et al., (2009), aplicó una tarea de atención a un grupo de niñas con síndrome de Rett, en la cual había dos condiciones, una en la cual sus CE fueron contenidas físicamente con el objetivo de incrementar los niveles de atención en los estímulos externos y otra condición en la que no se contuvieron las CE. Se pudo observar que las niñas realizaron mejor la tarea cuando las CE fueron contenidas que en aquellas condiciones en las que no.

1.3 Conductas estereotipadas en enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas se encuentran relacionadas con procesos de envejecimiento y se caracterizan por un declive cognitivo que resulta patológico en uno o más dominios cognitivos. Cada enfermedad neurodegenerativa tiene una patofisiología particular y daños en estructuras cerebrales específicas (Newberg et al., 2014), pero todas dificultan o imposibilitan las actividades cotidianas en distintos niveles. Se han descrito CE en varias enfermedades neurodegenerativas, incluyendo enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

1.3.1 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA), es la principal causa de demencia, se caracteriza por problemas de memoria, alteraciones cognitivas y cambios conductuales (Sharma et al., 2018). Neuropatológicamente se caracteriza por la acumulación extracelular de proteína β -amiloide y por la acumulación intracelular de proteína tau hiperfosforilada. La acumulación de β -amiloide comienza en la neocorteza, posteriormente en hipocampo y finalmente en tronco encefálico y cerebelo (Thal, Rüb, Orantes & Braak, 2002). Mientras que la patología de tau comienza en tronco encefálico, hipocampo y finalmente en regiones neocorticales (Braak, Thal, Ghebremedhin & Del Tredici, 2011).

Se han descrito algunas CE en la EA mediante el uso del Inventario de Clasificación de Estereotipias (SRI, por sus siglas en inglés), un cuestionario semiestructurado que se aplica al cuidador primario del paciente. De manera general se ha observado una frecuencia baja de CE en comparación con otras enfermedades neurodegenerativas; pero de aquellas que se presentan, un 40% son estereotipias de movimientos simples y estereotipias verbales, es decir CEBO (Prioni et al., 2012). También se ha reportado que las CE mantienen una relación con el perfil cognitivo, ya que el grado de demencia evaluado mediante el puntaje de la Escala de Valoración Clínica de Demencia (CDR, por sus siglas en inglés), tiene una asociación de 0.53 con la escala de Conductas Repetitivas y Estereotipias (SRB, por sus siglas en inglés), esta relación se da particularmente con la repetición de frases y adherencia a rutinas (Nyatsanza, 2003). La frecuencia y severidad de las CE en la EA se puede ver afectada por factores ambientales, ya que se desencadenan con mayor frecuencia en condiciones de sobreestimulación o hipoestimulación. Al mismo tiempo hay una influencia de factores internos, ya que la pérdida de memoria es un factor que acentúa la presencia de un tipo particular de CE, que es la repetición de frases (Cagnin et al., 2014).

1.3.2 Demencia frontotemporal

La demencia frontotemporal (DFT) es un término utilizado para un espectro de demencia que no es tipo Alzheimer, pero sí involucra al lóbulo frontal y puede o no, extenderse al lóbulo temporal. Tiene una prevalencia de 20% en los casos de demencia (Nyatsanza, 2003) y se caracteriza por un declive de las funciones ejecutivas y del lenguaje (Bang, Spina & Miller, 2015). Se clasifica en la variante frontal (fvDFT, por sus siglas en inglés) y la variante temporal, esta última también conocida como demencia semántica. En la fvFTD hay una neurodegeneración orbito frontal mientras que en la demencia semántica se observa una atrofia del polo temporal y de la amígdala (Hodges & Miller, 2001). Lo cual parece indicar que hay vías de neurodegeneración distintas entre las subcategorías de DFT (Nyatsanza, 2003).

Aproximadamente el 80% de los pacientes con DFT presentan CE y tienden a ser más prominentes y disruptivos que la pérdida de memoria en estadio temprano de la enfermedad. También se ha visto que las CE tienen una correlación de 0.68 con la neurodegeneración de la corteza frontal derecha (Cipriani et al., 2013). A partir del SRI se encontró que en la DFT hay una alta frecuencia de CE vocales, movimientos simples e intereses restringidos respecto a lo que comen. Las CE vocales son las que resultan más disruptivas para estos pacientes (Prioni et al., 2012). No se ha encontrado una relación entre el grado de demencia y las CE en la fvFTD pero sí con la demencia semántica. Se encontró una correlación de 0.94 entre el desempeño cognitivo evaluado mediante el Mini-Mental State Examination (MMSE, por sus siglas en inglés) y el Estudio de Experiencias Adversas en la Infancia (ACE, por sus siglas en inglés) y las CE evaluadas con el SRB (Nyatsanza, 2003). De manera general se ha visto que las CE se presentan con mayor frecuencia en DFT que en otras enfermedades neurodegenerativas, a excepción de las estereotipias verbales, como la ecolalia, o las estereotipias de movimientos simples, las cuales son comunes a todos los grupos de demencia. En etapas tempranas de la enfermedad las CE pueden ser una herramienta útil para el correcto diagnóstico (Nyatsanza, 2003; Prioni et al., 2012). Principalmente para hacer una diferenciación entre DFT y EA en etapas iniciales, ya que las CEAO se encuentran con mayor frecuencia en la DFT (Cagnin et al., 2014).

1.3.3 Enfermedad de Parkinson

La principal característica neuropatológica de la enfermedad de Parkinson (EP) es la falla funcional y posteriormente la muerte de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra, lo cual causa rigidez muscular, bradicinecia y temblores en estado de reposo. Si bien estas son las principales características de la enfermedad, también se desarrollan alteraciones cognitivas aunque no en todos

los casos se llega a un estado de demencia. Muchas de las neuronas dopaminérgicas en la EP tienen agregados citoplasmáticos llamados cuerpos de Lewi que se componen en su mayoría por α -sinucleína, estos agregados se encuentran hasta en el 82% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra (De Rosa, Marini, Gelmetti & Valente, 2015). Además, se encuentran cercanos al núcleo de las neuronas lo cual indica que hay un daño temprano en la función neuronal (Power, Barnes & Chegini, 2017).

En la EP también se ha reportado la presencia de CE, se ha visto que en su mayoría corresponden a movimientos simples y a deambulaciones repetitivas. Pero también se presentan intereses restringidos, particularmente respecto a lo que comen y cocinan. Sin embargo, en este caso no se ha logrado determinar si las CE de movimientos simples son una consecuencia de las alteraciones neuronales propias de la enfermedad o si surgen como disquinesias relacionadas con la terapia dopaminérgica que reciben estos pacientes (Evans et al., 2004; Prioni et al., 2012).

2. Conductas estereotipadas en ratones

Las CE se han descrito en diversas especies, particularmente en animales de zoológicos, granjas y ambientes de laboratorio (Lewis, Tanimura, Lee & Bodfish, 2007). En ratones de laboratorio y ratones silvestres que no han sido expuestos a ninguna manipulación experimental se presentan CE (Garner, 2005; Pearson et al., 2011). Sin embargo, las CE no se presentan en todos los ratones de laboratorio, a pesar de pertenecer al mismo linaje, sexo, edad, estar expuestos a las mismas condiciones ambientales y tener la misma manipulación. Aquellos animales que presentan estereotipias suelen diferir sustancialmente en la frecuencia y severidad de las CE (Garner, 2005).

Se ha observado que tanto en roedores como en primates no humanos, las CE se desencadenan cuando hay condiciones ambientales adversas o estados crónicos de estrés o empobrecimiento ambiental. También se sugiere que la aparición de CE en roedores de laboratorio se debe a un estado tónico de activación de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra, cuyo objetivo es promover conductas básicas para su supervivencia como la búsqueda de alimento, sin embargo, en condiciones estándar de laboratorio estas conductas se encuentran limitadas, por lo cual esta actividad neuronal se desencadena como CE (Grossberg & Kishnan, 2018; Novak et al., 2016; Olsson & Dahlborn, 2002; Powell, Newman, Pendergast & Lewis, 1999).

Existen distintos modelos en ratones para el estudio de las CE, que incluyen: ratones silvestres, ratones con alteraciones genéticas que resultan en afecciones a nivel cerebral (Greer & Capecchi,

2002; Muehlmann et al., 2012; Welch et al., 2007) y ratones expuestos a tratamientos farmacológicos, como puede ser la administración de agonistas dopaminérgicos (Ishiguro, Inagaki & Kaga, 2007), ligandos a receptores NMDA (Battisti, Shreffler, Uretsky & Wallace, 2000; Proietti, Onori, Ceci, Laviola & Macri, 2014) u otros receptores glutamatérgicos (Kitanaka et al., 2018; Lewis et al., 2007).

En los ratones, al igual que en las personas, las CE pueden interferir con procesos de aprendizaje y conductas adaptativas. Uno de los procesos que se ven afectados por la presencia de CE en esta especie es la flexibilidad conductual, la cual se define como la capacidad de cambiar la conducta preferida por otra alternativa que pueda resultar más adaptativa. La flexibilidad conductual se ha evaluado mediante la extinción de una respuesta previamente condicionada y aprendizaje inverso (Dallaire, Meagher, Díez-León, Garner, & Mason, 2011; Guariglia & Chadman, 2013). Por ejemplo, las cepas de ratones BTBR y C58/J, son modelos que muestran una baja sociabilización, un repertorio vocal inusual y presenta CEBO como exceso de acicalamiento, conducta de excavación y brincos. Aunque ambas cepas tienen una capacidad de aprendizaje equiparable a los ratones típicos en el laberinto T, tienen dificultades en el aprendizaje inverso. Se sugiere que estas dificultades se deben a la adherencia a rutinas y la dificultad de modificarlas, esta prueba ha sido utilizada como indicador de conductas perseverativas como CEAO (Guariglia & Chadman, 2013; Whitehouse et al., 2017).

A pesar de que las estereotipias se han reportado en diversos modelos animales, mismos que corresponden a diversos trastornos del neurodesarrollo, enfermedades neurodegenerativas y en algunas cepas con desarrollo típico, los estudios se han limitado al análisis de CEBO y en lo referente a las CEAO no se cuenta con mucha información acerca de la el desarrollo, prevalencia, o características particulares en cepas que modelan diferentes enfermedades, ni de su substrato neuroanatómico y neuroquímico. Además, las tareas que se han empleado para evaluar CEAO no están diseñadas específicamente para ello y los resultados obtenidos podrían deberse a alteraciones en otros procesos cognitivos propios de cada cepa de ratones y no a la presencia de CEAO (Pearson et al., 2011). Existen reportes sobre la presencia de CEBO en ratones C57BL/6, uno de los modelos más utilizados en los laboratorios, el cual además guarda una estrecha relación con la cepa C58J, modelo empleado para el estudio del TEA (Blick et al., 2015). Sin embargo, no hay estudios acerca del desarrollo y las características de CE en la cepa C57BL/6.

2.1 Estudio de conductas estereotipadas de bajo orden (CEBO)

Las CEBO que se han estudiado en roedores de laboratorio son muy diversas y heterogéneas, no obstante, existe un consenso general en la categorización de CEBO que incluyen: brincos, exceso de autoacicalamiento y acicalamiento de otros ratones, volteretas, trepar y morder las barras de su caja, entre otros. Estas conductas se distribuyen de manera diferencial entre las diversas cepas de ratones, sin embargo, es difícil realizar comparaciones entre las distintas cepas debido a que se han empleado diferentes métodos para evaluar las CEBO y se han tomado en cuenta diferentes parámetros en cada estudio (Garner, 2005; Garner et al., 2011; Pearson et al., 2011).

La mayoría de los estudios han evaluado las CEBO analizando la conducta de los ratones dentro de sus cajas, la mayoría sin ninguna manipulación experimental, aunque algunos inducen la presencia de estas conductas mediante la adición de algún estímulo (Moy et al., 2008; Novak et al., 2016). Por ejemplo, en la cepa BTBR se han evaluado las CE mediante análisis observacional dentro de cajas individuales estándar de ratón (Figura 2), demostrando la presencia de acicalamiento y mordisqueo de barras persistente (Pearson et al., 2011).



Figura 2 Caja estándar para ratones de laboratorio. La fotografía muestra un ejemplo de como se mantiene a los ratones con una cama de aserrín y comida y agua *ad libitum*.

Con esta misma metodología se ha observado que la cepa Ts65Dn, un modelo de síndrome de Down, presenta brincos y volteretas constantes. Mientras que en la cepa de ratón *Mecp2^{308/Y}*, un modelo del síndrome de Rett, hay un acicalamiento persistente al grado de llegar a autolesiones, cuando los ratones son mojados, cosa que no pasa en ratones con desarrollo típico (Moretti, Bouwknecht,

Teague, Paylor, & Zoghbi 2005; Wurzman, Forcelli, Griffey & Kromer, 2015). En la cepa de ratón *Hoxb8^{-/-}* los niveles excesivos de acicalamiento se dan sin ningún detonante experimental aparente, generalmente son autolesivos e incluso pueden ser letales (Greer & Capecchi, 2002). Otro análisis que se ha hecho dentro de la caja habitual del ratón ha sido con un modelo de autismo que se realiza mediante la administración de ácido valproico en etapa gestacional. En este modelo se han analizado las CE mediante un equipo automatizado que detecta la posición del ratón dentro de su caja, mediante este análisis se define CE como estados de reposo que pasa el animal en el mismo punto (Schneider & Przewłocki, 2005).

Otros modelos utilizan la privación de alimento, el estrés y la expectativa de recibir alimento como desencadenantes de CE, por ejemplo, la privación de alimento en la cepa de ratón DBA/2 provoca un incremento de conductas como trepar en la reja de su caja, acicalamiento persistente y tiempo de inmovilidad (Cabib & Bonaventura, 1997).

Aunque varios estudios analizan las CE en las cajas estándar, no hay un consenso respecto a las conductas que se toman en cuenta, el número de intervalos de observación y la duración de los mismos. Algo similar sucede con otros estudios en los cuales se emplea una caja de acrílico transparente para realizar el análisis (Figura 3).



Figura 3 Cajas de observación de conducta. Se coloca a los ratones en cajas de acrílico que, debido a su tamaño reducen la variabilidad conductual. Se analiza la conducta en periodos de observación de 10 a 30 minutos.

Imagen extraída de <https://www.ciencioides.com/2015/06/25/aspectos-eticos-en-la-investigacion-con-animales/>

Un modelo de CE mediante inducción farmacológica realizado con la administración de memantina, un antagonista glutamatérgico, muestra un efecto dosis dependiente en cuanto a la inducción de CE, particularmente genera niveles elevados de olfacción, observados por medio de videograbaciones de periodos de 1 hora tras la administración del fármaco, para estos casos se considera una conducta como CE cuando se ejecuta por más de 30 segundos continuos (Kitanaka et al., 2018).

Algunos trabajos han utilizado el campo abierto (Figura 4), para observar CE que no se presentan en las cajas estándar de laboratorio como los brincos, aunque no se pueden generar otras conductas como las volteretas o el mordisqueo de su reja (Blick et al., 2015). Estudios realizados con la cepa de ratón Ts65Dn en campo abierto, demostraron que los ratones que presentaron estereotipias tuvieron un menor número de erguimientos y pasaron menos tiempo en el centro de la arena (Turner et al., 2001).

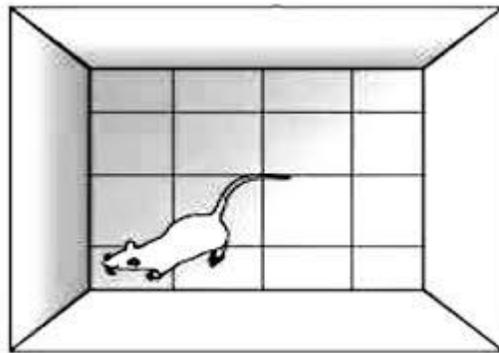


Figura 4 Campo abierto. La prueba implica la exposición del animal a una situación novedosa, se analiza la locomoción horizontal, disposición vertical, conducta de aseo, entre otras.

Imagen extraída de <https://psicologiaeficaznl.wordpress.com/2015/11/20/modelos-animales-en-psicologia-test-de-campo-abierto/>

En la cepa C58/J se han descrito la aparición de estas conductas en etapas tempranas del desarrollo. Esta cepa muestra principalmente brincos y erguimientos constantes en la prueba de campo abierto, los cuales incrementan tras la administración de anfetamina (Moy et al., 2014). Además de estos brincos y erguimientos también se han observado volteretas y rastreo vertical durante la ejecución de otros paradigmas conductuales como el laberinto T y el laberinto radial, siendo obstructivas para la ejecución de las mismas (Ryan, Young, Crawley, Bodfish & Moy, 2010).

En cepas de desarrollo típico como CD-1, C57, SJL y ABH, se han inducido este tipo de conductas mediante el uso de anfetamina, y se han contabilizado los niveles de olfacción y acicalamiento como CE. Se ha observado que la anfetamina incrementa los niveles de locomoción general en todas las cepas, pero particularmente en la CD-1 y C57, de igual forma son estas las que presentan CE (Proietti Onori, Ceci, Laviola & Macri, 2014). Otros autores que han modelado las CE con anfetaminas las han definido como lapsos estacionarios de movimientos rápidos y repetitivos de la cabeza y/o de las extremidades anteriores que prevalecen por al menos 30 segundos en un periodo de observación de 1 minuto. Bajo estos criterios la cepa CD-1 muestra CE tras la administración del fármaco. De manera interesante algunos trabajos han comprobado que estas conductas se inhiben al emplear antagonistas del receptor tipo NMDA (Battisti, Shreffler, Uretsky & Wallace, 2000; Fortunato et al., 2017). Además, se ha reportado la existencia de CE en cepas de desarrollo típico sin ningún tipo de estimulación farmacológica (Pearson et al., 2011).

2.3 Estudio de conductas estereotipadas de alto orden (CEAO)

Las CEAO son difíciles de cuantificar en roedores, tradicionalmente se han utilizado las pruebas de laberinto en T, laberinto de Barnes, laberinto de agua, laberinto elevado en cruz y la exploración de *Holeboard*. A partir de estas pruebas se puede inferir la flexibilidad cognitiva y la adherencia a rutinas en caso de que se presenten (Blick et al., 2015; Garner, 2005; Ryan et al., 2010). Sin embargo, el objetivo principal de estas tareas es evaluar otros procesos, como memoria espacial, memoria discriminativa, conductas de ansiedad y conducta exploratoria (Biedermann et al., 2017; Edwards, Hamlin, Marks, Coulson, & Smith, 2014; Pitts, 2018; Roelofs et al., 2017). En consecuencia los resultados que se han obtenido en diversas cepas que modelan la misma enfermedad pueden ser muy heterogéneos (Moy et al., 2008). Otro inconveniente es que estas pruebas no son adecuadas para todos los modelos animales. Por ejemplo, la cepa C58/J tiene problemas de motricidad afectando sus habilidades de nado, por lo cual el laberinto de Morris y el laberinto en T con agua carecen de validez para el estudio de CE en esta cepa. En la prueba de exploración de *Holeboard* involucra estímulos apetitivos que podrían ser un factor que interfiere en los resultados, particularmente al usarse con cepas modelos de autismo, así como la ansiedad generalizada que se puede presentar en el laberinto elevado en cruz (Blick et al., 2015b).

Debido a que existe una relación entre los niveles de CE y el funcionamiento cognitivo, existen otros trabajos que analizan las CEAO y evalúan conductas que se sugiere que se verán afectadas por las CEAO, infiriendo la presencia y severidad de las mismas (Guariglia & Chadman, 2013; Novak et al., 2016a). Pero, cuentan con el inconveniente de que las vías neuroanatómicas pueden ser distintas para cada grupo de estereotipias.

Estudios más recientes han utilizado una variante de la exploración de objetos novedosos en la cepa C58/J y BTBR. En estos estudios se introducen cuatro objetos distintos en una caja individual estándar y se le permite al roedor la exploración libre de los mismos, se toman en cuenta la frecuencia, el tiempo de exploraciones que tuvo cada ratón en cada objeto y se analiza la presencia de patrones de exploración. En este caso se observó ambas cepas tienen una exploración restringida de objetos, esto cumple con los criterios de CE de alto orden ya que denota intereses restringidos (Pearson et al., 2011; Blick et al., 2015). Una virtud de este modelo es que no requiere de ningún proceso de aprendizaje ni estimulación por lo que puede ser aplicado en cualquier cepa de ratones. Sin embargo, hasta el momento tiene otras desventajas como el tamaño de la caja de exploración y los días de análisis, ya que se han evaluado las CE mediante una sola sesión, mientras que las CE tienen como criterio importante la prevalencia a lo largo del tiempo. En este trabajo de tesis se le realizaron algunas modificaciones a este modelo para el estudio de CEAO.

Sistemas de neurotransmisión relacionados con las CE

3.1 Serotonina

La 5-hidroxitriptamina (5HT) o serotonina se encuentra ampliamente distribuida en el cerebro. Tiene la familia más grande de receptores de neurotransmisores y se involucra en múltiples funciones, como sueño, cognición, actividad motora, percepción sensorial, conducta de ingesta, secreción hormonal, entre otras. La principal fuente de 5HT en el cerebro se encuentra en los núcleos del rafe, cuyas terminales axónicas se encuentran en el tálamo, hipotálamo, núcleo estriado, núcleo accumbens, corteza cerebral, corteza cingulada, hipocampo, amígdala, etc. Existen siete familias de receptores a 5HT: la familia 5HT₁ y 5HT₅ tienen un potencial inhibitorio al reducir los niveles de cAMP, las familias 5HT₄, 5HT₆ y 5HT₇ son excitadoras incrementando los niveles de cAMP, la familia 5HT₂ es excitadora al incrementar los niveles de IP₃ y DAG y la familia 5HT₃ tiene potencial excitador y sus receptores ionotrópicos (Hoyer et al., 1994; Nichols & Nichols, 2008).

Diversos estudios han relacionado las CE con alteraciones en la vía serotoninérgica. Se ha visto que existe una correlación negativa entre los niveles de serotonina y su transportador en sangre con los niveles de CE (Sacco et al., 2010; Sutcliffe et al., 2005). Al modificar la dieta de algunas personas con TEA a una dieta baja en triptófano, un aminoácido esencial que promueve la liberación de 5HT, se incrementan los niveles de CE (McDougle, 1996). Debido a estas características se pensó en la administración de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina como una alternativa terapéutica, sin embargo, los resultados no son concluyentes, ya que hay estudios que reportan un

decremento de las CE mientras que otros estudios sugieren que las CE empeoran, además de reportarse efectos secundarios adversos (Doyle & McDougle, 2012; Furusho et al., 2001; McDougle, 1996; Soorya, Kiarashi, & Hollander, 2008).

En pacientes con TEA y síndrome de X Frágil, algunas variantes del gen de transportador de 5HT se relacionan con un incremento en la frecuencia y severidad de las CE (Hessl et al., 2008; Lewis, Mark & Kim, 2009; Sutcliffe et al., 2005). También se han visto cambios en el nivel de activación de distintos receptores de 5HT que se relacionan con la severidad de las CE.

En la cepa BTBR, la sobreactivación del receptor 5HT_{2A} puede contribuir a la aparición y severidad de las CE, las cuales se pueden inhibir mediante la administración de antagonistas del receptor 5HT_{2A} en el estriado dorsomedial, sin embargo, la administración de estos antagonistas en la región orbitofrontal tiene el efecto contrario (Amodeo, Jones, Sweeney & Ragozzino, 2014). En contraste, la administración de antagonistas al receptor 5HT_{2C} es efectivo para aminorar las CE y los problemas de aprendizaje inverso (Amodeo, Rivera, Cook, Sweeney & Ragozzino, 2017). Otro de los receptores que podrían estar involucrados es el 5HT₇ que se encuentra altamente expresado en el hipotálamo y también en el tálamo el cual está relacionado con la ejecución motora, funciones ejecutivas, procesamiento sensorial y procesos de atención (Ciranna & Catania, 2014).

En el ratón K.O. MeCP2 (modelo del síndrome de Rett), la administración de LP-211, un agonista parcial del receptor 5HT₇, disminuye algunos de los déficits cognitivos (De Filippis et al., 2014). Mientras que en la cepa C58/J (modelo de autismo), se reducen las CE como brincos, acicalamiento, sacudida de la cabeza y al mismo tiempo logra incrementa la conducta social (Canal et al., 2015). En el ratón K.O. Fmr1 KO (modelo del síndrome de X Frágil), la administración de 5-HT o 8-OH-DPAT, agonistas parciales del receptor 5HT₇, que a su vez actúan como agonistas completos del receptor 5HT_{1A}, logran atenuar las CE y los síntomas de depresión presentes en esta cepa (Costa et al., 2012). Cabe mencionar que al agonizar el receptor 5HT_{1A} el cual actúa como regulador de la respuesta de neuronas serotoninérgicas puede resultar en la desinhibición de la actividad DA (Canal et al., 2015).

3.2 Dopamina

La dopamina (DA) es una catecolamina sintetizada en las terminaciones nerviosas de las neuronas dopaminérgicas. Cuenta con 5 tipos de receptores, de los cuales, la familia D₁ estimula la actividad dopaminérgica mientras que la familia D₂ la inhibe. Los receptores D₁ y D₂ se encuentran principalmente en el estriado, los receptores D₃ se encuentran en el núcleo accumbens y los receptores D₄ y D₅ son extraestriatales.

Las alteraciones de la actividad dopaminérgica se han vinculado estrechamente con el circuito cortico-estriado-tálamo-cortical, el cual es uno de los principales candidatos relacionados con las CE. En personas que presentan CE se ha reportado una hiperrespuesta de DA y una desinhibición estriatal, lo cual resulta en una hiperexcitabilidad cortical (Hadar et al., 2016). Una propuesta de tratamiento es la estimulación cerebral profunda, la cual se ha implementado en ratas con deficiencias en las vías de DA, la estimulación negativa en corteza frontal aparentemente reduce las CE y normaliza los niveles de DA (Edemann-Callesen et al., 2018).

En un análisis genético se encontró el polimorfismo de gen *DRD4*, que codifica para receptor de dopamina tipo D₄, se relaciona con una mayor severidad de los síntomas de CE (Gadow, DeVincent, Olvet, Pisarevskaya, & Hatchwell, 2010). Mientras que, un alelo específico del receptor D₃ se relaciona con una baja tolerancia al cambio, una categoría específica de CE en pacientes con TEA. (Staal, 2015). También se ha propuesto que los genes de transporte de dopamina y de la enzima catecol *O*-metiltransferasa (COMT), pueden tener un papel importante en las CE, sin embargo, el vínculo directo entre estos genes y las CE del autismo no ha sido confirmado completamente (Lewis & Kim, 2009).

Una clasificación particular de CE en ratones es dar vueltas en círculos, a estas estereotipias se les ha relacionado con una disfunción del sistema dopaminérgico nigroestriatal. En este modelo la administración de un agonista del receptor D₁ en el estriado puede reducir esta CE si se administra ipsilateralmente, mientras que la administración contralateral puede promover la CE, esto indica que la conducta se presenta en el hemisferio contrario al que tiene la actividad dopaminérgica elevada (Ishiguro, Inagaki, & Kaga, 2007). La administración de metilfenidato, un fármaco inhibidor de la recaptura de dopamina y norepinefrina, induce CE y la administración del antagonista de D₁ R(+) SCH-23390 hydrochloride inhibe las CE. Sin embargo, la administración del antagonista de D₂ S(-)-raclopride (+)-tartrate no tiene este efecto (Dafny, Claussen, & Witte, 2015). Estos resultados reiteran que la hiperactividad del sistema dopaminérgico está relacionado con las CE. A nivel de los ganglios basales puede haber una interacción de los receptores k-opioides, los cuales podrían modular los niveles de DA que se liberan tras la administración de cocaína o metilfenidato en ratas, los cuales inducen CE. Sin embargo, se ha observado que estos efectos dependen también de la edad y maduración del sistema, ya que esta interacción no se ve en etapas tempranas del desarrollo (Cortez et al., 2010).

Otra de las alteraciones que se relaciona con la actividad de la DA es la desregulación en los niveles de acetilcolina. Su desregulación se ha reportado en enfermedades neurodegenerativas como la

enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, las cuales presentan CE (Crittenden, Lacey, Lee, Bowden, & Graybiel, 2014).

3.3 Glutamato

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del SNC. Al igual que con la dopamina, el glutamato también parece tener un papel importante dentro del circuito cortio-estriatal-talamo-cortical (Presti, Watson, Kennedy, Yang, & Lewis, 2004; Welch et al., 2007). El sistema glutamatérgico regula la actividad del estriado mediante entradas provenientes de distintas regiones cerebrales, relacionadas con funciones cognitivas, emocionales, sensoriales y motoras. Existen dos familias de receptor a glutamato, los ionotrópicos, dentro de los cuales se encuentran los receptores NMDA, AMPA y kainato, y los receptores metabotrópicos (Meldrum, 2000).

En estudios con resonancia magnética funcional se ha encontrado incremento en los niveles de glutamato en la amígdala, hipocampo, cerebelo, estriado, corteza frontal y corteza cingulada anterior de pacientes con TEA (Hassan et al., 2013; Naaijen, 2017; Page et al., 2016). Sin embargo, otros trabajos han reportado una reducción en los niveles de glutamato en la amígdala, corteza frontal, corteza occipital y cerebelo. En niños de entre 8 y 13 años de edad diagnosticados con TEA no se han encontrado diferencias en el estriado dorsal (De Vito et al., 2007; O'Neill, Levitt, McCracken, Toga y Alger, 2003). Estudios realizados en personas adultas diagnosticadas con TEA han reportado un decremento de glutamato en la corteza cingulada anterior (Bernardi et al., 2011).

Por otra parte, la inhibición glutamatérgica en el estriado puede estar mediada por el receptor canabinoide 1 (CB1). Recientemente se ha observado que hay una disfunción del receptor CB1 en diversos modelos ratones de TEA (Anderson et al., 2015; Kerr, Downey, Conboy, Finn & Roche, 2013), por lo cual se propone que la hipoinsuficiencia de la señal de endocannabinoides en la vía directa del estriado puede resultar en una mayor tasa de disparo de las neuronas glutamatérgicas. También se ha visto que tiene un efecto en la presencia de algunas estereotipias y en una baja en la conducta social, síntomas característicos del TEA (Shonesy et al., 2017).

Otra de las vías por las cuales el sistema glutamatérgico puede verse afectado es por alteraciones de los genes *GRIN2* y el *GRIN2A* que codifican subunidades del receptor glutamatérgico tipo NMDA. La mutación de estos genes se han relacionado con las CE que se encuentra en el TEA y el decremento en la señal de glutamato (Paris Autism Research International Sibpair (PARIS) Study, et al., 2002; Shuang et al., 2004). En el caso de la cepa BTBR se ha observado una reducción en niveles de la liberación de glutamato. En un modelo de síndrome de Rett la administración de VU0462807, un

agonista alostérico del receptor mGluR5 produce un decremento en las CE clásicas de este modelo (Gogliotti et al., 2016).

En varios modelos de autismo se ha demostrado que el incremento de la actividad de receptores glutamatérgicos puede mejorar su fenotipo conductual (Billingslea et al., 2014; Burket et al., 2015; Deutsch et al., 2012). En el modelo de autismo generado por la exposición prenatal de ácido valproico, se encontró que hay un incremento de la inmunoreactividad del mGluR1a en regiones específicas del hipocampo en CA1 y en giro dentado pero no del mGluR5 (Peralta, Fuentealba, Fiedler, & Aliaga, 2016). Este estudio sugiere que las alteraciones pueden ser diferentes a lo largo de distintas regiones cerebrales y en su conjunto estas pueden desencadenar la aparición de las CE.

El ratón K.O. *Shank*, es un modelo utilizado para estudiar el autismo y caracterizado por inhibir la expresión de variantes de la proteína Shank. Esta proteína se encuentra altamente expresadas en la sinapsis excitatoria y su ausencia reduce la actividad del receptor NMDA. La variante Shank3b se caracteriza por un autoacicalamiento persistente, mientras que la variante Shank2 se caracteriza por brincar y escarbar constantemente. A pesar de las similitudes funcionales de estas proteínas se encuentran diferencias en el fenotipo conductual (Duffney et al., 2013; Won et al., 2012).

Un punto que no ha sido muy estudiado es el papel de las células gliales en la actividad de glutamato, pero se ha mencionado que pueden tener dificultades en la recaptura y así incrementar la actividad sináptica excitatoria y resultando en CE (Aida et al., 2015).

3.4 GABA

El neurotransmisor GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central. Cuenta con tres familias de receptores: GABA_A y GABA_C son canales iónicos asociados a ligandos, mientras que los receptores GABA_B son receptores metabotrópicos asociados a proteína G (Watanabe et al., 2002).

En cuanto al sistema GABAérgico se ha sugerido que las CE podrían estar asociadas a una reducción de la actividad de neuronas GABAérgicas. En la cepa de ratón MECP2, modelo de síndrome de Rett, se observó una reducción de entre el 35% y el 50% de las neuronas espinosas medianas en el estriado, lo cual se ha relacionado con las conductas estereotipadas, los déficits motores, alteraciones sensoriomotoras y alteraciones en la conductas social. Se ha propuesto que la administraciones de inhibidores de las aminotransferasas, como la vigabatrina, podría ayudar a reducir las estereotipias en el síndrome de Rett (Chao et al., 2010; Ghanizadeh, 2012). En otro modelo de síndrome de Rett que

consiste en la ausencia de la proteína MECP2 únicamente en neuronas GABAérgicas, hubo un incremento de los déficits sociales y CE, particularmente el autoacicalamiento. La ausencia de la proteína MECP2 en las neuronas GABAérgicas son suficientes para presentar algunas características del fenotipo conductual de la cepa de ratones MECP2, como las motilidad de las extremidades y autolesiones que no se ven relacionadas con la respuesta de ansiedad (Chao et al., 2010). Además se han ligado las alteraciones de la actividad de GABA en la sustancia nigra con rotaciones en un lugar fijo (un tipo particular de CE) (Kim, Lim, & Kaang, 2016; Vaccarino & Franklin, 1982). En este sentido la administración de muscimol, un agonistas de receptores a GABA en la sustancia nigra induce CE (Bouchekioua et al., 2018; Velíšek, Velíšková, Ravizza, Giorgi, & Moshé, 2005), lo cual sugiere la participación de GABA en la sustancia nigra en las CE.

Resultados similares han sido observados en otros estudios en los cuales, un incremento de la inhibición mediada por GABA inducida mediante la administración de ganaxolona, un neuroesteroide, incrementa la actividad del receptor GABA_A pero no logra atenuar las CE en la cepa BTBR (Kazdoba, Leach, Silverman & Crawley, 2014). Lo mismo sucede con la administración de benzodiazepinas (Han, Tai, Jones, Scheuer, & Catterall, 2014), y la modulación alostérica positiva del receptor GABA_A (Yoshimura et al., 2017). La actividad de GABA es parcialmente responsable de las estereotipias observadas de TEA y en el síndrome de Rett (Blatt & Fatemi, 2011; Chao et al., 2010; Harada et al., 2011).

En un estudio con niños que han sido diagnosticados con estereotipias motoras primarias mediante espectroscopia de resonancia magnética, se vio que hay una reducción en los niveles de GABA en a corteza cingulada anterior y en el estriado, pero no en la corteza prefrontal dorsolateral ni en la corteza premotora. El grado de reducción de GABA en la corteza cingulada anterior tuvo una relación con la severidad de las CE (Harris et al., 2008).

El desbalance entre el glutamato y GABA tiene como consecuencia un desequilibrio en la actividad excitatoria/inhibitoria, lo cual puede impactar directamente en los niveles de CE (Peça et al., 2011; Tabuchi et al., 2007; Wei et al., 2016). Tanto en personas como en modelos animales hay una gran heterogeneidad de CE, sin embargo, una mala interpretación de CE podría afectar los resultados cuando se comparan modelos de enfermedades con modelos de desarrollo típico.

Justificación

Las CEBO y CEAO se presentan diferencialmente en diversos síndromes, demencias, enfermedades neurodegenerativas y en un porcentaje de la población con desarrollo típico. Ambas conductas pueden llegar a ser disruptivas con la vida diaria y afectar el desarrollo de algunas funciones cognitivas (Whitehouse et al, 2017). Se ha observado que reducir los niveles de CE se relaciona con una mejora del fenotipo conductual de personas con síndrome de Rett, síndrome de X Frágil o Trastorno del Espectro Autista, entre otros (Grossber & Kishnan, 2018).

Diversos estudios sugieren que las CEBO y CEAO se desarrollan de manera independiente, tanto a nivel bioquímico como estructural, interactuando con diferentes procesos cognitivos. Sin embargo, se desconoce el origen de las CEBO y CEAO durante el desarrollo, ya que la ausencia de modelos de estudio es una de las principales limitantes en la investigación de CE. Por lo que esta tesis buscó desarrollar un modelo para analizar CEBO y CEAO en ratones.

Conocer el tipo y severidad de CE que se observa durante el desarrollo normal podría ayudar a un diagnóstico temprano de diferentes patologías (Blick, et al., 2015). En este trabajo de tesis además de analizar las CE en ratones con desarrollo típico se analizaron en generaciones endogámicas de la misma cepa, estas cruza endogámicas se realizaron con base en el origen de la cepa C58J, la cual se desarrolla a partir de múltiples cruza endogámicas de la cepa C57BL/6. La cepa C58J es un modelo utilizado para el estudio del TEA y se ha descrito de manera consistente la presencia de brincos como CE. Analizar las CE en las primeras generaciones de endogamia puede ayudar a entender el desarrollo de las CE en la cepa C58J. Finalmente, contar con una prueba que se pueda aplicar a cualquier cepa de ratón facilitaría la comparación entre distintas cepas que modelan un mismo trastornos o trastornos distintos.

Objetivo general

Analizar las conductas estereotipadas de bajo orden (CEBO) y conductas estereotipadas de alto orden (CEAO) en la cepa de ratones C57BL/6 y en dos de sus generaciones filiales endogámicas en una prueba de exploración de objetos novedosos para conocer su desarrollo y prevalencia, además de evaluar las modificaciones realizadas a la prueba de exploración de objetos novedosos.

Objetivos específicos

- 1) Estandarizar una prueba para evaluar simultáneamente las estereotipias de bajo y alto orden en la cepa de ratones C57BL/6.
- 2) Comparar los niveles de brincos en la cepa C57BL/6 y en grupos endogámicos de la misma cepa.
- 3) Comparar los niveles de asicalamiento en la cepa C57BL/6 y en grupos endogámicos de la misma cepa.
- 4) Comparar los niveles de excavaciones en la cepa C57BL/6 y en grupos endogámicos de la misma cepa.
- 5) Evaluar la trayectoria de exploración de objetos como índice de estereotipia de alto orden en ratones C57BL/6 y en grupos endogámicos de la misma cepa.
- 6) Evaluar la aversión al cambio como índice de estereotipia de alto orden en ratones C57BL/6 y en grupos endogámicos de la misma cepa.
- 7) Evaluar la preferencia de objetos como índice de estereotipia de alto orden en ratones C57BL/6 y en grupos endogámicos de la misma cepa.

Hipótesis

H₁: Las modificaciones realizadas en la prueba de exploración de objetos novedosos permitirán evaluar la prevalencia de CEBO así como analizar las CEAO en la cepa C57BL/6 y en sus generaciones filiales.

H₂: Los grupos endogámicos presentaran una mayor cantidad de brincos que la cepa C57BL/6.

H₃: Los grupos endogámicos presentaran una mayor cantidad de asicalamiento que la cepa C57BL/6.

H₄: Los grupos endogámicos presentaran una mayor cantidad de excavaciones que la cepa C57BL/6.

H₅: Los grupos endogámicos presentarán patrones recurrentes de exploración de objetos como indicador de CEAO.

H₆: Los grupos endogámicos presentarán aversión al cambio como indicador de CEAO.

H₇: Los grupos endogámicos presentarán preferencia restringida de objetos como indicador de CEAO.

Material y método

Animales

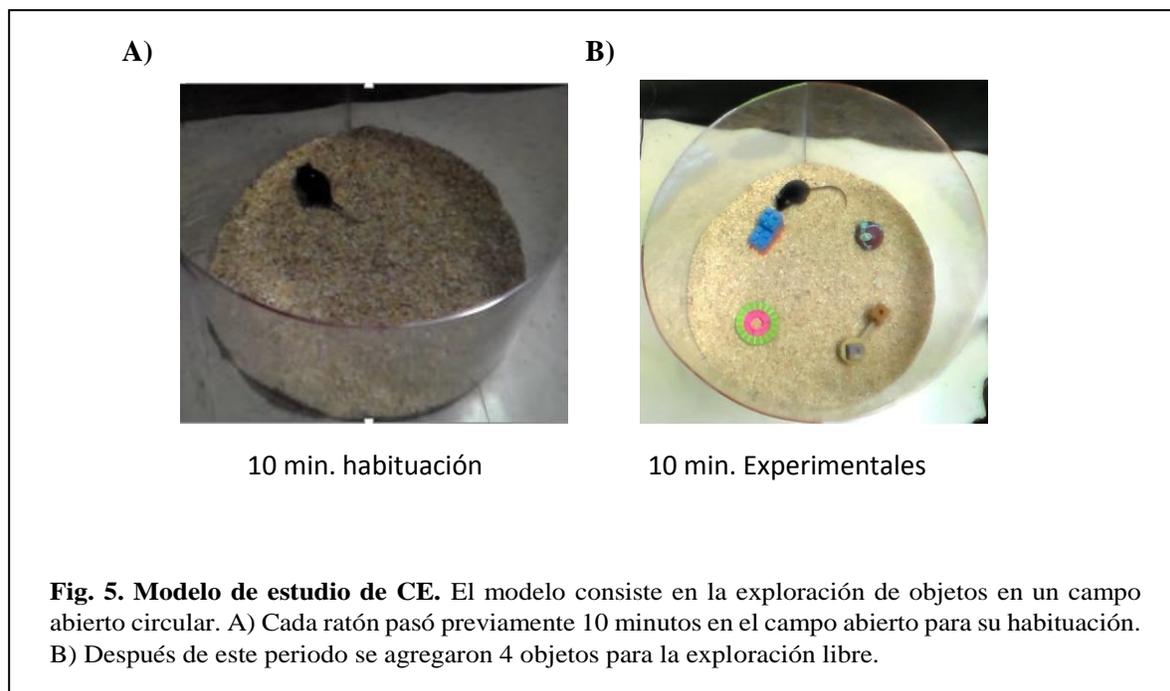
Se utilizaron ratones macho de la cepa C57BL/6 de cuatro semanas de edad (n=11) y machos de cuatro semanas de edad de dos generaciones endogámicas de la misma cepa. Los ratones de la cepa C57BL/6 se dividieron en dos grupos: aquellos que presentaron CE y los que no presentaron CE, se consideró CE a una cantidad elevada de brincos durante los primeros días de análisis (Blick et al., 2015; Garner, 2005). Por lo tanto, se trabajó con cuatro grupos: el primer grupo fue formado por ratones sin CE (n=5 / C57BL/6). El segundo grupo se conformó por ratones en los que se observaron CE (n=5 / C57BL/6-CE). El tercer grupo estuvo formado por la primera generación filial de una cruce endogámica entre la misma cepa C57BL/6 (n=6 / F1), y el cuarto grupo se compuso por la segunda generación de endogamia entre la cepa C57BL/6 (n=3 / F2).

Durante todo el proceso experimental los animales se mantuvieron en condiciones estándar de laboratorio, en cajas, rectangulares de policarbonato (20 cm x 30 cm x 20 cm), con una cubierta de aserrín y mantenidos a una temperatura de 20 ± 2 °C, con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas (7:00 am a 7:00 pm), con alimento en pellet y agua *ad libitum*. Los animales fueron sometidos a la fase experimental a los 28 días de edad. Todo el protocolo se realizó durante la fase de luz, entre las 12:00 hrs y las 16:00 hrs. El mantenimiento, manipulación y cuidado de los ratones se realizó de acuerdo a las reglas establecidas en la Norma Oficial Mexicana NOM-062-200-1999. El uso de los animales y el desarrollo experimental fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Psicología de la UNAM (FPSI/DIP/CE/07/2015).

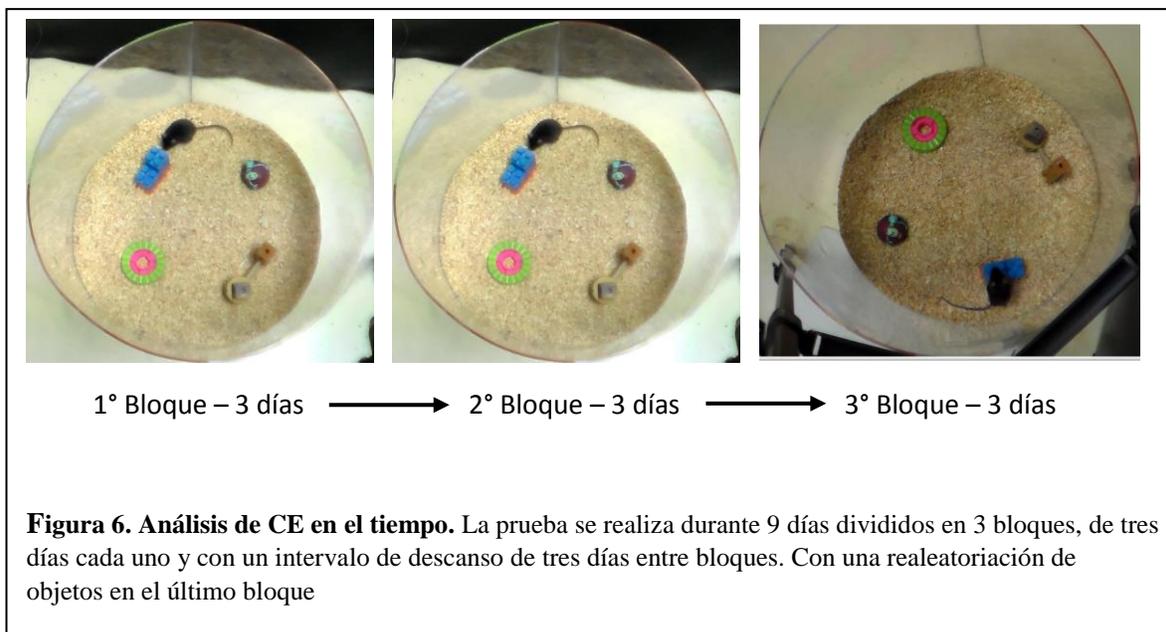
Análisis de CEBO y CEAO

Para el análisis de CEBO y CEAO se utilizó un modelo de exploración de objetos novedosos desarrollado por Blick et al., (2015), con algunas modificaciones. Se utilizó un campo abierto circular de acrílico de 41 centímetros de diámetro y 30 centímetros de altura. Se colocó una cubierta de aserrín y se usaron cuatro objetos novedosos: una pelota morada, un lego azul con naranja, una rueda de

plástico verde con rosa y un juguete de madera rectangular. Cada uno de los objetos se colocó en la arena a 3 centímetros del borde del campo, con una separación aproximada de 15 centímetros entre cada objeto. La posición de los objetos fue aleatorizada para cada ratón. Al inicio de cada sesión los ratones se colocaron al centro de la arena siempre mirando en la misma dirección. Se realizó un periodo de habituación de 10 minutos, en la arena sin los objetos, inmediatamente después de este periodo se aplicó la prueba de 10 minutos de exploración de objetos (Figura 5). Después de cada ensayo el campo y los objetos fueron limpiados con alcohol al 20%, se dejó secar y se colocó una nueva capa de aserrín.



Con el fin de analizar CEBO y CEAO a lo largo del tiempo y comprobar su prevalencia, la prueba se aplicó a cada ratón durante 15 días, la fase experimental incluyó 9 días divididos en 3 bloques de tres días cada uno, con un intervalo de tres días entre cada bloque (Figura 6). En el último bloque los objetos fueron reubicados aleatoriamente.



Todas las sesiones fueron videograbadas y el análisis conductual se realizó *off-line*. Para el análisis de las CEBO se registró la frecuencia de la conducta de excavación, acicalamiento y brinco verticales (Tabla 1). Mientras que, para las CEAO se contabilizó el tiempo que cada ratón pasó en contacto directo con cada uno de los objetos y se comparó entre grupos para observar si existía una tendencia de exploración diferente de los objetos, además se comparó intragrupos el tiempo que exploraron cada objeto para conocer si había una exploración restringida de algún objeto que provocara un decremento en el tiempo de exploración de los demás objetos como indicador de intereses restringidos. También se analizó la presencia de patrones de trayectorias de exploración de objetos, para lo cual se asignó un número del 1 al 4 a cada ubicación usada por los objetos (Figura 7). Cada vez que el ratón olfateó o entró en contacto directo con algún objeto la posición a la que corresponde ese objeto fue registrada. El registro generó una secuencia de número, por ejemplo 12134321. Posteriormente se identificaron las permutaciones de 3 dígitos en los cuales no se repitieron dígitos consecutivos (ej. 121,123, 124, pero no 112 o 122). Este registro se realizó con base en lo que se ha reportado por Blick et al. (2015) y Pearson et al. (2012). Se contabilizó la frecuencia con que ocurrió cada una de los patrones generadas por el ratón. Las permutaciones que prevalecieron a lo largo de todas las sesiones de exploración, incluso en el último bloque en el que fueron reubicados los objetos, fueron consideradas como índice de estereotipia de alto orden (Blick et al., 2015). También se analizó la aversión al cambio como CEAO, para lo cual se modificó la posición de los objetos en el último bloque de exploración y se comparó la frecuencia de brinco, acicalamientos y patrones de

exploración, el incremento significativo de estas conductas durante el último bloque de la prueba fue considerado aversión al cambio como CEAO (Tabla 1).

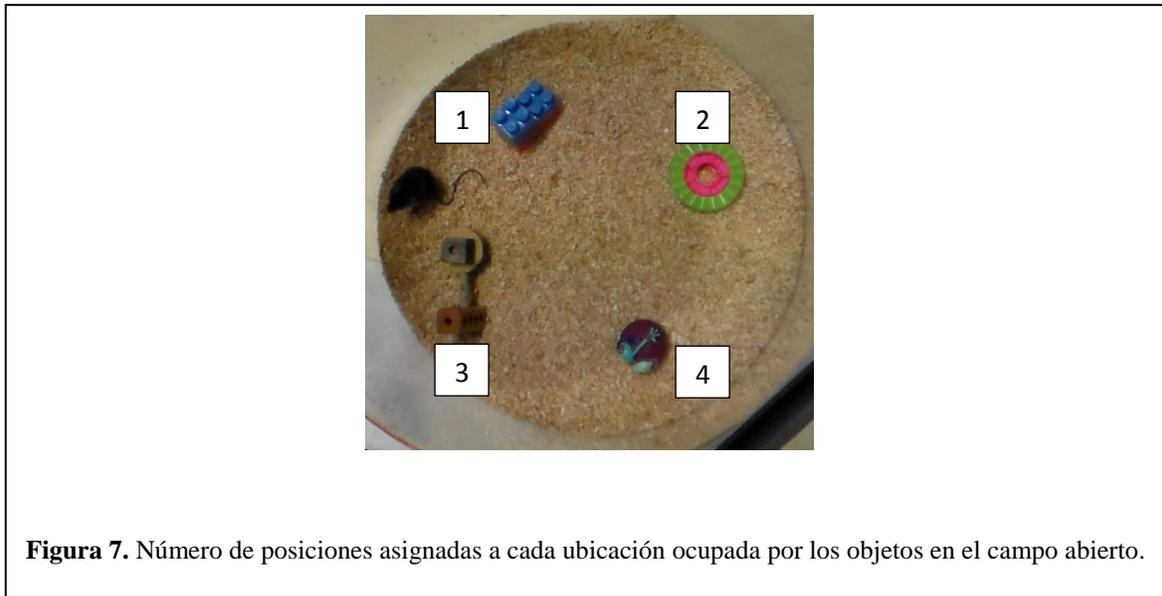


Tabla 1. Definición operacional de las CEBO y CEAO a analizar.			
CEBO	Definición	CEAO	Definición
Brincos	Brincos verticales con el apoyo únicamente de las patas traseras.	Preferencia restringida de objetos	Exploración de uno de los objetos en particular que sea significativamente mayor al tiempo de exploración del resto de los objetos.
Excavaciones	Remoción de partes de la cama de aserrín utilizando las patas delanteras.	Patrones de exploración de objetos	Secuencias de exploración de objetos que sean repetitivas y perseverativas a lo largo de todas las sesiones de exploración de objetos.

Acicalamiento	Aseo de todo el cuerpo del ratón que comienza por la cabeza con ayuda de sus patas delanteras y finaliza en la parte posterior de su cuerpo.	Aversión al cambio	Incremento significativo del número de brincos, acicalamientos, excavaciones o repetición de patrones en respuesta al cambio de posición de objetos que se realiza en el bloque tres de exploración.
---------------	--	--------------------	--

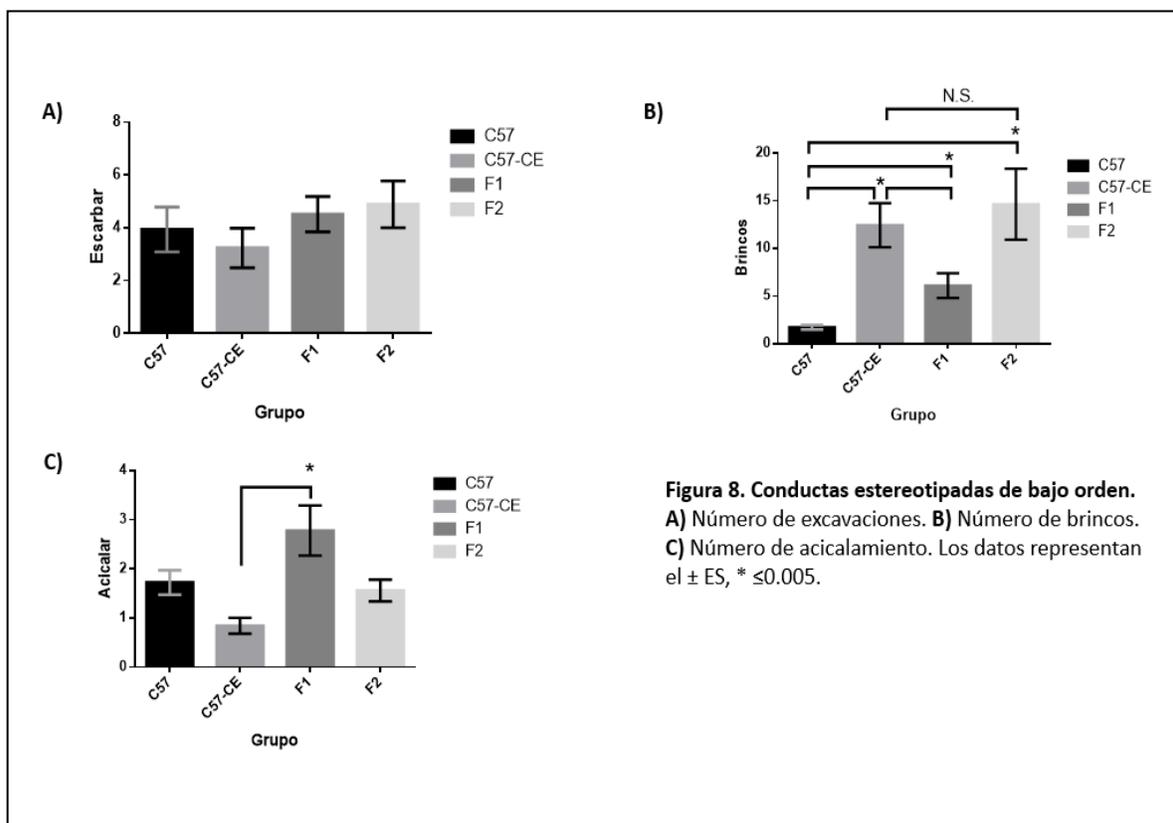
Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las conductas de acicalamiento, escarbación y brincos así como de las trayectorias de exploración y el tiempo de exploración de objetos. La información recabada de la exploración de objetos novedosos fue almacenada y analizada en una base de datos en el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS, versión 21). El nivel de significancia considerado para su análisis fue de $\alpha=0.05$. Una prueba de ANOVA fue realizada para comparar el número de excavaciones entre grupos como indicador de CEBO, con un análisis post hoc de Tukey. Una prueba de Kruskal-Wallis con un análisis post hoc de Mann Whitney se aplicó para comparar la frecuencia de acicalamiento y brincos como indicadores de CEBO entre los diferentes grupos. Para evaluar las CEAO se utilizó una prueba de Kruskal-Wallis para comparar la frecuencia de patrones de exploración como indicador de adherencia a rutinas, así como la frecuencia de brincos, acicalamiento y excavaciones entre los distintos bloques de exploración como indicador de aversión al cambio. Se aplicó la prueba de Wilcoxon para comparar la preferencia de objetos entre los grupos como indicador de preferencia restringida de objetos.

Resultados

Conductas estereotipadas de bajo orden (CEBO)

Se analizaron las CEBO del grupo de ratones C57BL/6 sin estereotipias (C57), del grupo C57BL/6 con estereotipias (C57-CE), y dos generaciones de ratones endogámicos (F1, F2) (Figura 8). La escarbación es la conducta usada por el ratón para remover con las pezuñas el aserrín de la jaula. Los ratones sin estereotipias presentaron un promedio de 3.90 ± 0.85 veces esta conducta, mientras que los ratones con CE la presentan 3.24 ± 0.75 veces. Las cruza endogámicas de la primera y segunda generación filial tuvieron 4.50 ± 0.67 y 4.89 ± 0.89 veces respectivamente la conducta de escarbación. Los resultados no mostraron diferencias significativas de esta conducta entre los diferentes grupos (Figura 8A). La conducta de brinco fue considerada como el número de saltos que tuvo el ratón dentro del campo abierto. Nuestros resultados muestran que los ratones sin CE presentan un promedio mínimo de brinco (0.46 ± 0.85), mientras que los ratones con estereotipias muestran un incremento significativo de saltos (12.0 ± 2.31). La primera generación endogámica tuvo un incremento significativo en el número de brinco (6.0 ± 1.3) respecto a los ratones C57, pero menor comparado con los ratones con estereotipias. Sin embargo, la segunda generación filial tuvo el mayor número de brinco (14 ± 3.6) (Figura 8B). La conducta de acicalamiento considerada como una actividad de limpieza instintiva de los ratones fue mayor en el grupo sin CE (1.7 ± 0.25) con respecto al grupo de

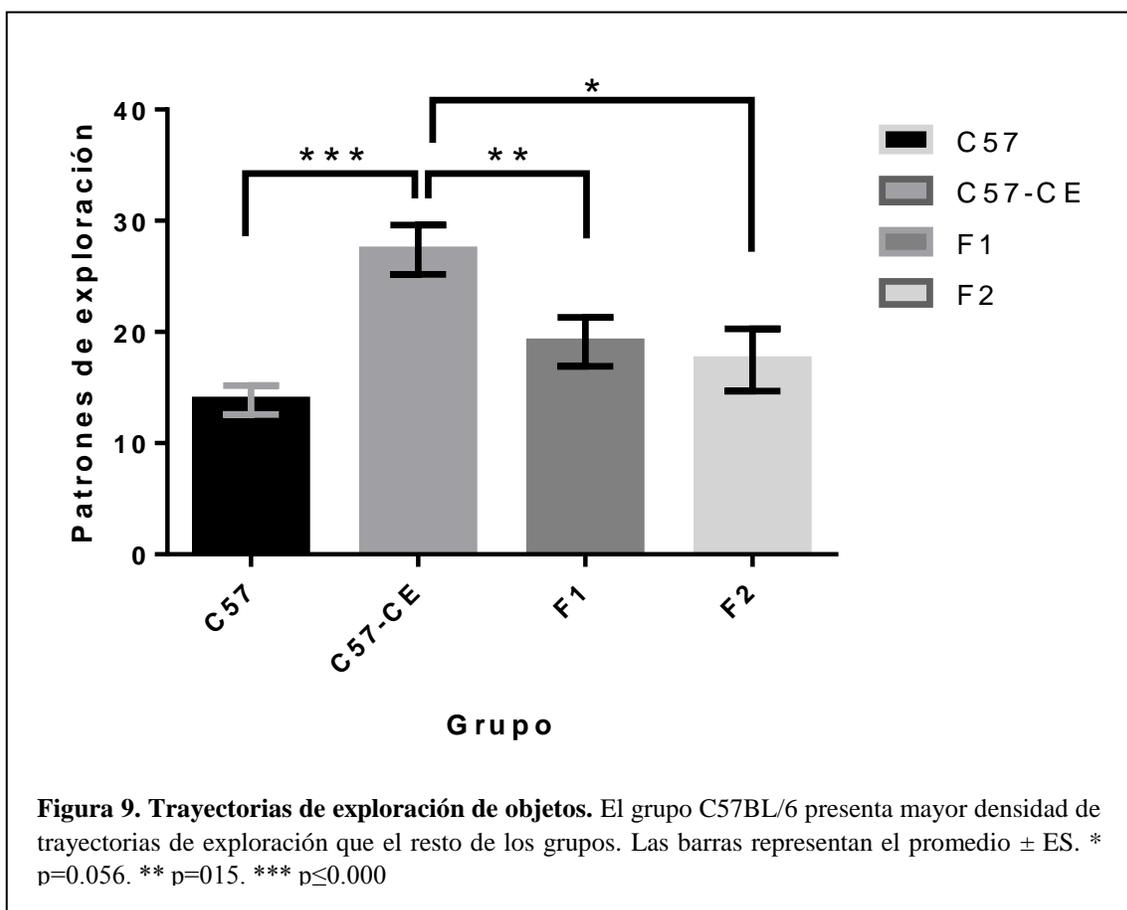


ratones con CE 0.8 ± 0.16 . Resultados similares fueron obtenidos en la primera generación filial de endogamia, la cual presentó una mayor actividad de acicalamiento (2.7 ± 0.51) respecto al grupo con CE, pero sin llegar a lesionarse, esto no se observó en la segunda generación filial (Figura 8C). En la cepa C57BL/6 la conducta de escarbar es bastante consistente y no se ve alterada por la presencia de CE ni por las cruas endogámicas. Mientras que, los brincos son la conducta con los cambios más notables entre la cepa C57 con y sin CE, al igual que con sus cruas endogámicas, aunque no muestran las mismas alteraciones a lo largo de las generaciones. Finalmente, la conducta de acicalamiento puede verse afectada por la frecuencia de otras conductas, ya que muestra una reducción en el grupo C57-CE el cual tiene una mayor frecuencia de brincos, y en el grupo F1 hay un incremento de acicalamientos cuando hay una reducción en el número de brincos. Estos resultados muestran que estas conductas pueden resultar mutuamente excluyentes, ya que los brincos prevalecen en el grupo C57BL/6-CE y en la F2 y se presentan con menor frecuencia en los grupos C57BL/6 y F1, mientras que la conducta de acicalamiento muestra el patrón inverso.

Conductas estereotipadas de alto orden

Para la evaluación de las CEAO se consideró: 1) el tiempo total de exploración de cada objeto como indicador de intereses restringidos, 2) la frecuencia de patrones de exploración como indicador de adherencia a rutinas, para lo cual se consideraron únicamente aquellos patrones de exploración que hayan prevalecido durante todas las sesiones de exploración de objetos (Blick et al., 2015; Pearson et al., 2011) y 3) el efecto que tuvo el cambio de lugar de objetos en el bloque 3 sobre el promedio de CEBO y sobre el promedio de patrones de exploración como indicador de aversión al cambio.

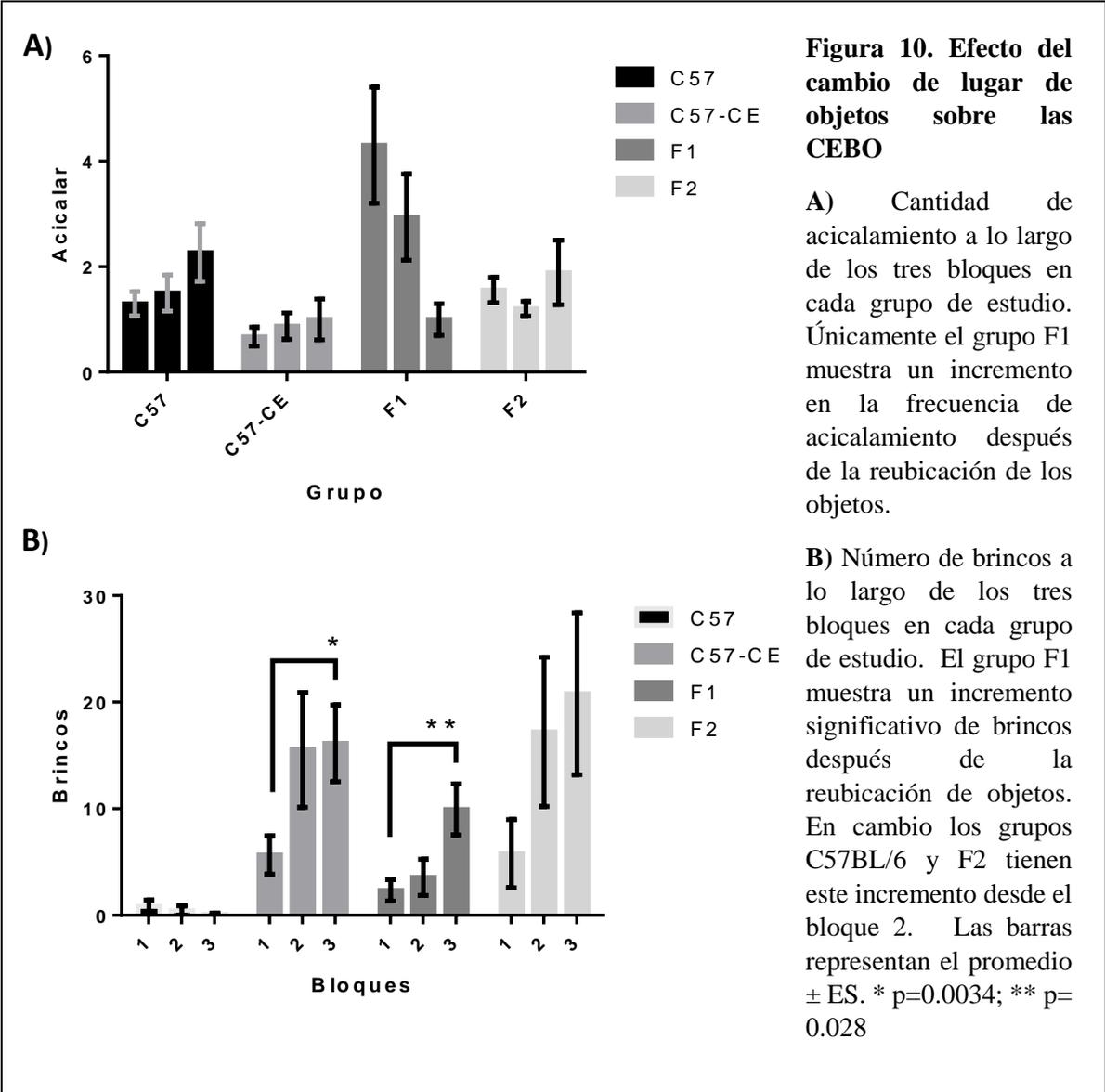
El análisis de la cantidad de patrones de exploración demostró que el grupo C57 tiene una cantidad de patrones de exploración base de 13.9 ± 1.3 , sin embargo el grupo C57-CE mostró un incremento significativo en la cantidad de estos patrones (27.4 ± 2.2). Los grupos endogámicos de las dos generaciones filiales mostraron patrones similares de exploración, 19.1 ± 2.2 y 17.5 ± 2.8 respectivamente, estos fueron significativamente mayores con respecto al grupo sin CE, pero menores con respecto al grupo de ratones con CE (Figura 9). Lo cual indica que únicamente el grupo C57-CE desarrolla patrones de exploración como adherencia a rutinas.



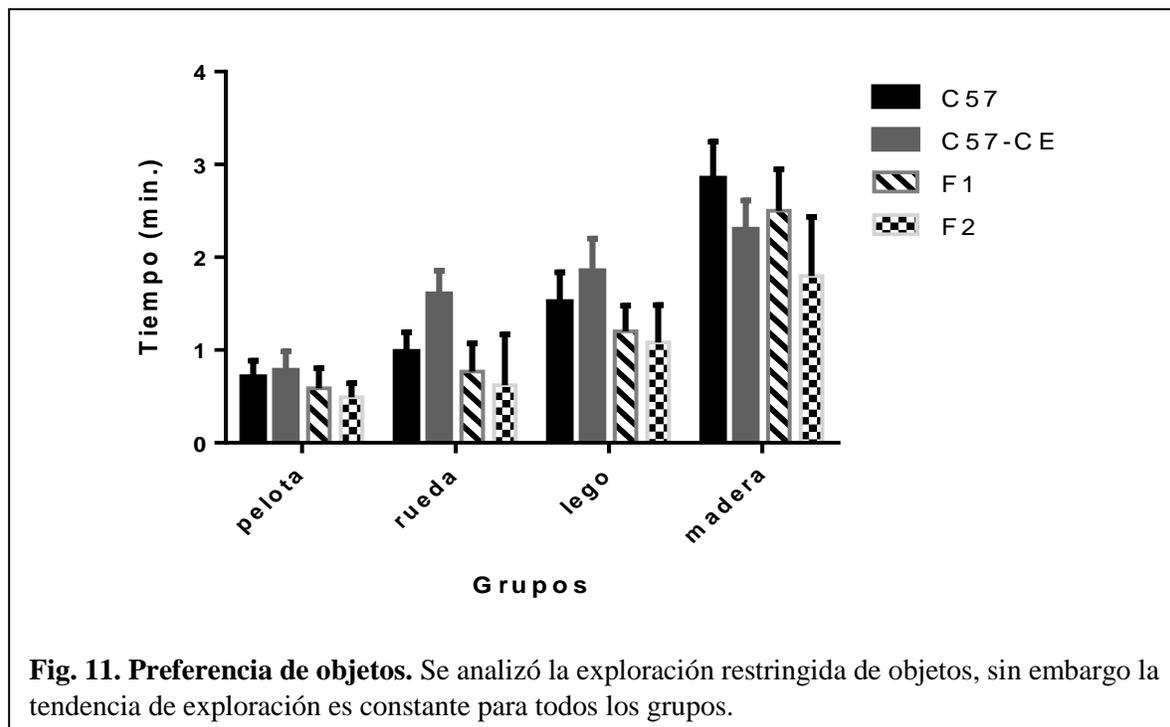
Con el fin de determinar si los ratones mostraban aversión al cambio como otra clasificación de CEAO, se consideró el efecto que tuvo el cambio de lugar de los objetos durante el bloque 3 (últimos tres días de análisis), sobre la frecuencia de CEBO (acicalamiento y brincos). Los resultados muestran el grupo C57 mantiene una frecuencia baja de la conducta de acicalamiento durante los tres bloques (1.3±0.23 en el bloque 1, 1.5±0.34 en el bloque 2 y 2.2±0.55 en el bloque 3) sin encontrarse diferencias significativas entre bloques. Resultados similares se observaron en el grupo C57-CE (bloque 1, 0.6±0.1, bloque 2, 0.8±0.2 y bloque 3, 1.0±0.3). Las generaciones endogámicas mostraron diferentes resultados el grupo F1 tuvo frecuencias ligeramente mayores que los otros grupos (4.3±1.1 en el bloque 1, 2.9±0.8 en el bloque 2 y 1.0±0.3 el bloque 3), estos resultados no fueron estadísticamente significativos. El grupo F2 mostró una menor frecuencia de acicalamiento con respecto a la generación F1, pero similar a los ratones C57BL/6 (1.3±0.2 en el bloque 1, 1.2±0.1 en el bloque 2 y 1.8±0.6 en el bloque 3) (Figura 10A).

El análisis de la frecuencia de brincos en cada uno de los bloques de exploración mostró que el grupo C57 mantuvo la cantidad de brincos al mínimo en los tres bloques (0.8 ± 0.6 en el bloque 1, 0.4 ± 0.4 en el bloque 2 y 0.11 ± 0.11 en el bloque 3). El grupo C57-CE tuvo un incremento en la frecuencia de brincos en el bloque 2 (15.5 ± 5.3) y el bloque 3 (16.1 ± 3.6) respecto al bloque 1 (5.6 ± 1.8) con una $p=0.034$. Sin embargo, este incremento en la frecuencia de brincos no se debe a una aversión al cambio, ya que se presentó desde el bloque 2 en el cuál no se cambió la posición de los objetos. La frecuencia de brincos en la generación de grupos endogámicos mostró que el grupo F1 respondió a los cambios (2.3 ± 1.0 en el bloque 1, 3.5 ± 1.7 en el bloque 2 y 9.9 ± 2.4 en el bloque 3), los cuales fueron significativos con una $p=0.028$, pero estos cambios no se observaron en la segunda generación filial, ya que al igual que en el grupo C57BL/6-CE los cambios se observaron desde el bloque 2 (5.7 ± 3.2 en el bloque 1, 17.2 ± 7.0 en el bloque 2, y 20.8 ± 7.6 en el bloque 3) (Figura 10B).

De manera general, la conducta de acicalamiento en la cepa C57BL/6 no muestra cambios que puedan indicar aversión al cambio. Por otra parte, la cantidad de brincos en la cepa C57BL/6 puede ser un mejor indicador de aversión al cambio, tal como lo muestran el grupo C57 al mantener una cantidad de brincos mínima en todos los bloques, y el grupo F1 que muestra un incremento específico en el bloque 3. Los cambios que se observan en los grupos C57-CE y F2 pueden ser indicadores de aversión al cambio contextual o pueden deberse a cambios o alteraciones durante el desarrollo.



Finalmente se analizó la preferencia o exploración restringida de objetos como indicador de CEAO. En el tiempo de exploración de la pelota se encontraron diferencias significativas entre el grupo C57BL/6-CE (0.78±0.46 min.) y los grupos F1 (0.59±0.53 min.) y F2 (0.49±0.26 min.) respectivamente, no hubo diferencias con el grupo C57BL/6 (0.71±0.43 min.). La rueda también mostró diferencias entre grupos, los grupos C57BL/6 (0.98±0.52 min.) y C57BL/6-CE (1.6±0.57 min.) exploraron más tiempo la rueda que los grupos F1 (0.77±0.74 min.) y F2 (0.62±0.95 min.). El tiempo de exploración para el lego fue significativamente mayor en el grupo C57BL/6-CE (1.85±0.79 min.) que en los grupos F1 (1.2±0.68 min.) y F2 (1.08±0.70 min.). No se encontraron diferencias significativas para el grupo C57BL/6 (1.52±0.78 min.). Por último, la madera tuvo diferencias únicamente entre el grupo C57BL/6 (2.85±0.97 min.) y el grupo F2 (1.8±1.1 min.). Los grupos C57BL/6-CE (2.3±0.70 min.) y F1 (2.5±1.1 min.) no mostraron diferencias significativas. De manera general el grupo F2 tuvo el menor tiempo de exploración de objetos y la tendencia de preferencia de objetos fue la misma para todos los grupos, siendo la madera el objeto con el que pasaron mayor tiempo en contacto, seguido del lego, la rueda y por último la pelota, aunque estos datos no tuvieron diferencias estadísticamente significativas (Figura 11).



Discusión

Las CE son comunes a diversos trastornos, enfermedades neurodegenerativas, demencias y también se llegan a presentar en personas con desarrollo típico. Sin embargo, se desconoce el origen de las mismas y las alteraciones específicas que se presentan en cada una de las enfermedades. Por ello el estudio de las CE en roedores es de utilidad para tratar de entender el substrato neuroanatómico y neuroquímico de las estereotipias. El análisis de CE en roedores ha tenido varias limitantes, como la dificultad de analizar CEAO y la heterogeneidad de pruebas que se han usado para analizar CEBO, lo cual dificulta determinar si las diferencias que se han encontrado en distintas cepas de ratones pueden estar asociadas a diferentes mecanismos bioquímicos y celulares que se activan en las cepas y modelos de enfermedades. En este trabajo se buscó conocer si el ratón C57BL/6 y dos de sus generaciones endogámicas presentan CEBO y CEAO a lo largo de su desarrollo para lo cual se utilizó la exploración de objetos novedosos, esta prueba es un modelo de conducta libre, por lo que no requiere ningún tipo de entrenamiento ni requiere procesos como aprendizaje o memoria, de tal forma puede ser aplicada en cualquier cepa sin que las características específicas asociadas a una enfermedad sean un factor de interferencia o sesgo de los resultados. Así mismo, esta prueba permite analizar de manera simultánea las CEBO y CEAO (Tabla 2).

Conducta	Metodo de estudio	Ventajas	Desventajas	Referencia
Brincos	Campo abierto cuadrado	Los brincos persistentes se presentan en distintas cepas y esta conducta solo se facilita en el campo abierto.	En el campo abierto cuadrado los ratones tienden a ubicarse en las esquinas. Se desconoce si esto puede alterar los niveles de la conducta.	Silverman et al., 2017 Singer, 2009
	Campo abierto circular	Se puede analizar la presencia de brincos sin las alteraciones que se puedan dar debido a la tendencia de		Blick et al., 2015

		los ratones de permanecer en las esquinas.		
Acicalamiento	Caja estándar de laboratorio	Permite analizar la conducta en el ambiente estándar de laboratorio sin someter al ratón a cambios ambientales que puedan modificar las características o frecuencia de la conducta.	No se facilita la aparición de otras conductas de interés, como los brinco.	Silverman et al., 2017 Turner et al., 2001
	Caja de observación de conducta	La conducta es facilitada, por lo que se presenta en la mayoría de los casos.	Las dimensiones reducidas de la caja de exploración reducen la variabilidad conductual.	Kitanaka et al., 2018
	Inducido al rocear al ratón con agua.	La adición de este estímulo favorece la aparición de la conducta.	En algunas cepas la respuesta al estímulo puede llegar a ser autolesiva.	Moretti et al., 2005
Excavación	Caja estándar de laboratorio	Permite analizar la conducta sin someter al ratón a cambios ambientales que puedan modificar las características	Las dimensiones de la caja impiden la excavación prolongada que se llega a observar en algunas cepas.	Moy et al., 2014

		o frecuencia de la conducta.		
	Campo abierto	Las dimensiones del campo abierto favorecen la libre ejecución de la conducta temporal y espacialmente.		Blick et al., 2015
Preferencia restringida de objetos	Caja estándar de laboratorio	Indicador de intereses restringidos como CEAO.	Las dimensiones de la caja estándar de laboratorio podrían limitar o alterar la exploración de objetos.	Pearson et al., 2011
	Campo abierto cuadrado	Las dimensiones del campo abierto permiten una exploración de objetos libre.	La tendencia de los ratones a permanecer en las esquinas del campo abierto pueden alterar el tiempo de exploración de los objetos.	Blick et al., 2015
	Campo abierto circular	Las dimensiones del campo abierto permiten una exploración de objetos libre.		Blick et al., 2015
Patrones de exploración de objetos	Caja estándar de laboratorio	Permite analizar si hay una secuencia específica en la exploración de objetos.	Las dimensiones de la caja estándar de laboratorio podrían ocasionar una exploración	Pearson et al., 2011

			de objetos forzada. El análisis se realizó a partir de una sola sesión.	
	Campo abierto circular	Permite analizar si hay una secuencia específica en la exploración de objetos.	El análisis se realizó a partir de una sola sesión.	Blick et al., 2015
Aversión al cambio	No ha sido analizado anteriormente.	Es de interés para las CE ya que la aversión al cambio es uno de los criterios diagnósticos de TEA y esta clasificado como una CEAO.		

La conducta de escarbación consiste en rascar o mover la superficie de aserrín para ahondar en ella, suele asociarse a la búsqueda de objetos o a enterrar los mismos. Las excavaciones se han analizado como CEBO, ya que en algunos modelos la persistencia de las mismas se da sin ningún fin aparente. En este trabajo la conducta de excavación fue estable entre cada uno de los grupos de estudio (figura 8), y no se encontraron diferencias significativas. Resultados similares se han reportado en las variantes homocigota y heterocigota de las cepas de ratón *Shank1* y FVB al compararlas con ratones de desarrollo típico (Sungur, Vorckel, Schwarting & Whor, 2014), lo cual indica que la magnitud de la alteración genética en estos modelos no altera directamente la conducta de excavación. También se reporta que la cepa C58J tiene una menor frecuencia de excavaciones que la cepa C57BL/6, mientras que la cepa BTBR muestra un incremento en el tiempo que duran las excavaciones (Silverman et al., 2013). Los cambios que se llegan a presentar en la frecuencia o duración de esta conducta podrían deberse a ligeras alteraciones en circuitos de control motor (Grossberg & Kishnana, 2018), o como consecuencia de la prevalencia de conductas competitivas que dependen de la misma circuitería (Muehlmann et al., 2012). Es posible que un desbalance entre la actividad

glutamatérgica y GABAérgica esté relacionada con esta conducta, ya que la administración de R-baclofen, un agonista del receptor GABA_B, decrementa la presencia de esta conducta en modelos de autismo y X Frágil (Henderson et al., 2012; Rubenstein & Merzenich, 2003; Silverman et al., 2015). De manera general, la conducta de escarbación tiende a ser estable entre diferentes cepas que modelan autismo y en cepas de desarrollo típico. Sin embargo, esta conducta puede ser susceptible a alteraciones que pueden desencadenar que la escarbación se presente como CEBO.

Los brincos como una CEBO consisten en que el ratón se apoya sobre los miembros posteriores y comienza a brincar repetidamente sin llegar a apoyar los miembros anteriores, generalmente sucede al encontrarse cerca de una superficie vertical. Esta estereotipia se ha descrito principalmente en la cepa C58J, así como en ratones usados como modelo de síndrome de Down y la enfermedad de Alzheimer (Moy et al., 2008; Puzzo et al., 2015; Turner et al., 2001). Particularmente la cepa C58J (la cual se genera a partir de múltiples cruzas endogámicas de la cepa C57BL/6), presenta una gran cantidad de brincos, por ello en este trabajo se analizó la cepa C57BL/6 a partir de esa característica y de sus cruzas endogámicas. De acuerdo a nuestros resultados se encontraron diferencias entre el grupo C57BL/6 y C57BL/6-CE. Por otra parte en las cruzas endogámicas se esperaba que hubiese un incremento o al menos una prevalencia de la cantidad de brincos que se observaron en el grupo C57BL/6-CE, sin embargo, esto sólo pasó en la segunda generación endogámica, mientras que en la primera generación la cantidad de brincos disminuyó en comparación con el grupo C57BL/6-CE (figura 8B), sugiriendo que estas estereotipias no se presentan de manera homogénea a lo largo de las generaciones o se pueden revertir de manera natural, analizar un mayor número de generaciones filiales podrían ayudar a entender el desarrollo de las CE en el modelo C58J. Es posible que los brincos, al igual que las excavaciones persistentes se deban a alteraciones en el equilibrio de la actividad glutamatérgica y GABAérgica, ya que, la administración de R-baclofen reduce la cantidad de brincos en modelos de autismo (Silverman et al., 2015). Sin embargo, esta conducta también podría estar modulada por la actividad de las catecolaminas. Diversos trabajos han demostrado que la administración de metanfetamina o apomorfina en modelos de autismo y otros roedores promueve e incrementa la aparición de brincos (Moy et al., 2008; Nishikawa et al., 1981; Vanderbroek & Odberg, 1997; Zarrindast et al., 2002). Se ha observado que la frecuencia de brincos aumenta cuando hay un cambio de ambiente, es decir, cuando los ratones pasan de un ambiente estándar a algún paradigma conductual (Puzzo et al., 2015), lo cuál podría ser un indicador de aversión al cambio. Nuestros resultados muestran algo similar en los grupos C57-BL y F2, ya que hay un incremento en la cantidad de brincos que no se deben al cambio de lugar de los objetos, esto se podría deber a una respuesta al cambio de contexto, pero también podría ser a causa de alteraciones en el proceso de maduración de circuitos neuronales glutamatérgicos, GABAérgicos o de catecolaminas. Por otra parte, el grupo F1

muestra un incremento de brinco únicamente en respuesta al cambio de lugar de objetos, por lo que, en este grupo los cambios se atribuyen a una respuesta de aversión al cambio más que a alteraciones del desarrollo.

El autoacicalamiento es una actividad innata de limpieza, cuando la frecuencia o la duración del acicalamiento son significativamente mayores en cepas que modelan alguna enfermedad en comparación con cepas de desarrollo típico son reportados como una CE, ya que incluso puede llegar a ser autolesivo. Los resultados de este trabajo mostraron un incremento en la conducta de acicalamiento entre la primera generación de endogamia al compararlo con el grupo C57BL/6-CE, mientras que la segunda generación de endogamia mantiene una frecuencia similar al grupo C57BL/6. Las diferencias que se encontraron son congruentes con lo que se ha reportado en modelos de síndrome de Rett, en los que los ratones se acicalan 2.4 veces más tiempo que un ratón con desarrollo típico (Mahgoub et al., 2017). Se ha observado que el autoacicalamiento persistente puede estar relacionada con la actividad glutamatérgica y GABAérgica a nivel del estriado. Al igual que con las excavaciones y los brinco, la administración de R-baclofen reduce la conducta de acicalamiento. Por otra parte la ausencia de la proteína SAPAP3 altera la actividad de neuronas glutamatérgicas a nivel del estriado y promueve la conducta de acicalamiento en modelos de síndrome de Rett (Mahgoub et al., 2017; Silverman et al. 2015). Con base en estudios realizados en otras cepas que modelan autismo o síndrome de Rett, es posible que las alteraciones que se pueden observar en las cruza endogámicas de la cepa C57BL/6, estén enmarcadas por ligeras diferencias en las alteraciones neuroquímicas, como alteraciones en la actividad dopaminérgica, GABAérgica o glutamatérgicas a nivel de los ganglios basales que afecten de manera específica estas conductas y al mismo tiempo que la comunicación con otros circuitos repercute en la interacción con otras conductas.

En cuanto a las CEAO se analizó la frecuencia de patrones de exploración de objetos, la cual ha sido descrita anteriormente por Blick et al. (2015) y Pearson et al. (2011). A diferencia de lo que se realizó en trabajos previos, el análisis se hizo a lo largo de un periodo de 9 días experimentales, con lo cual se logró filtrar aquellos patrones de exploración que prevalecían a lo largo del tiempo y poder ser considerados como CEAO. Los resultados mostraron que únicamente el grupo C57BL/6-CE tiene una mayor cantidad de patrones de exploración persistentes, lo cual no se observa en ninguna de las cruza endogámicas (figura 9). Esto implica que los ratones de la cepa C657BL/6 pueden presentar componentes conductuales como la adherencia a rutinas, por lo que el análisis de patrones de exploración a lo largo del tiempo es un buen indicador de CEAO, que puede utilizarse en cualquier cepa de ratones ya que no incluye ningún estímulo o condición que lo invalide para alguna cepa. Por su parte Blick et al. (2015), utilizando la cepa de ratones C58J encontraron un incremento de patrones

de exploración únicamente en hembras, al compararlas con la cepa C57BL/6, mientras que Pearson et al (2011), observaron un incremento notable en la cantidad de patrones generados por ratones de la cepa BTBR. En la cepa BTBR se ha reportado una disfunción en la actividad dopaminérgica (Squillace et al., 2014), por otra parte, se han relacionado las alteraciones en la actividad dopaminérgica a nivel de estriado con dificultades en tareas de aprendizaje inverso (O'Neill & Brown, 2007), estas tareas se ha utilizado como un indicador de adherencia a rutinas (Amodeo et al., 2014). Es posible que una mayor incidencia de patrones de exploración este relacionada con alteraciones en la actividad estriatal.

Una medida de CEAO que no se ha sido explorada es la aversión al cambio. Debido a que los ratones tienen la capacidad de detectar cambios en la posición de los elementos que puede explorar (Dere et al., 2005), para poder analizar la aversión al cambio en este trabajo se cambió la posición de los objetos en el tercer bloque de exploración y se analizó si esta modificación genera un incremento en la cantidad de brincos, acicalamiento y excavaciones, o un incremento en la frecuencia con que exploraba los objetos siguiendo patrones de exploración (figura 10). En los resultados el número de acicalamiento no presentó cambios en ninguno de los grupos, mientras que el número de brincos incremento en el grupo endogámico F1. Esto puede representar que la primera generación de endogamia muestra una aversión al cambio, la cual desencadena una mayor incidencia de brincos. Por otra parte el grupo C57BL/6-CE y la generación endogámica F2 también muestran un incremento en la cantidad de brincos, sin embargo, este incremento se da desde el segundo bloque de exploración, en el cual los objetos permanecían en la misma posición que en el bloque 1, por lo que este incremento no se puede interpretar como aversión al cambio. Una posibilidad es que exista una respuesta aversiva al cambio de contexto de su caja estándar al campo abierto, tal como se ha reportado en modelos de Alzheimer (Puzzo et al., 2015). La aversión al cambio se ha relacionado con los niveles de estrés y ansiedad en el TEA (Gotham et al., 2013; Uljarevic et al., 2017), sin embargo, no había sido explorada anteriormente en ratones, aplicar esta prueba y correlacionarla con la respuesta de los ratones en el laberinto elevado en cruz podría ayudar a determinar si estos cambios se relacionan con los niveles de ansiedad y son una respuesta de aversión al cambio.

Por último el tiempo de exploración de los objetos mantuvo una tendencia homogénea en los grupos que se analizaron. Las diferencias que se encontraron en el tiempo de exploración para cada objeto pueden ser un indicador de preferencia restringida de objetos como CEAO, aunque no se puede descartar que se deba a diferencias en los niveles de exploración de cada grupo. Resultados similares se han obtenido en otros trabajos utilizando diferentes cepas de ratones (Blick et al., 2015, Pearson et al., 2011). Nuestro trabajo pudo demostrar que durante el desarrollo típico del ratón se presentan CE,

y que estas pueden ser estudiadas a partir de modelos de campo abierto circulares. Trabajos en procesos son dirigidos para conocer si las CE se mantienen, disminuyen o incrementan conforme el ratón madura, y si este modelo experimental puede ser utilizado para caracterizar CE en modelos de autismo y Parkinson.

Conclusiones

- 1) Los ratones de la cepa C57BL/6 presentan principalmente brincos como conducta estereotipada de bajo orden y patrones repetitivos de exploración como conducta estereotipada de alto orden.
- 2) Las cruas endogámicas presentan brincos y mayor número de ascicalamiento como conductas estereotipadas de bajo orden y aversión al cambio como conducta estereotipada de alto orden, en ambos casos de manera distinta a lo largo de las generaciones.
- 3) Las conductas esterotipadas de bajo orden más consistente en la cepa C57BL/6 son los brincos, la cual prevalece en sus cruas endogámicas.
- 4) Las conductas esterotipadas de alto orden que se presentan en la cepa C57BL/6 y sus cruas endogámicas son principalmente adherencia a rutinas y aversión al cambio.
- 5) El campo abierto circular puede ser una prueba adecuada para estudiar estereotipias de bajo orden y estereotipias de alto orden.

Futuras direcciones

- 1) Aplicar este análisis en diferentes cepas de ratones que modelen distintos trastornos del neurodesarrollo en los cuales se presenten conductas estereotipadas.
- 2) Aplicar de manera paralela tareas que evalúen funciones cognitivas como aprendizaje y memoria con el fin de determinar en que punto las conductas esterotipadas resultan patológicas.
- 3) Analizar la neuroanatomía y neuroquímica de los ratones en los que las conductas esterotipadas resulten patológicas.

Referencias

- Aida, T., Yoshida, J., Nomura, M., Tanimura, A., Iino, Y., Soma, M., ... Tanaka, K. (2015). Astroglial Glutamate Transporter Deficiency Increases Synaptic Excitability and Leads to Pathological Repetitive Behaviors in Mice. *Neuropsychopharmacology*, *40*(7), 1569-1579. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.26>
- Amodeo, D. A., Rivera, E., Cook, E. H., Sweeney, J. A., & Ragozzino, M. E. (2017). 5HT_{2A} receptor blockade in dorsomedial striatum reduces repetitive behaviors in BTBR mice: Striatal 5HT_{2A} blockade improves repetitive behaviors. *Genes, Brain and Behavior*, *16*(3), 342-351. <https://doi.org/10.1111/gbb.12343>
- Amodeo, Dionisio A., Jones, J. H., Sweeney, J. A., & Ragozzino, M. E. (2014). Risperidone and the 5-HT_{2A} Receptor Antagonist M100907 Improve Probabilistic Reversal Learning in BTBR T + tf/J Mice: 5HT_{2A} receptor blockade improves reversal learning in BTBR mice. *Autism Research*, *7*(5), 555-567. <https://doi.org/10.1002/aur.1395>
- Anderson, G. R., Aoto, J., Tabuchi, K., Földy, C., Covy, J., Yee, A. X., ... Südhof, T. C. (2015). β -Neurexins Control Neural Circuits by Regulating Synaptic Endocannabinoid Signaling. *Cell*, *162*(3), 593-606. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.06.056>
- Arnott, B., McConachie, H., Meins, E., Fernyhough, C., Couteur, A. L., Turner, M., ... Leekam, S. (2010). The Frequency of Restricted and Repetitive Behaviors in a Community Sample of 15-Month-Old Infants: *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *31*(3), 223-229. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181d5a2ad>
- Asociación Americana de Psiquiatría (2014). Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Arlington, VA. Asocaiación Americana de Psiquiatría.
- Bang, J., Spina, S., & Miller, B. L. (2015). Frontotemporal dementia. *The Lancet*, *386*(10004), 1672-1682. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00461-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00461-4)
- Barry, S., Baird, G., Lascelles, K., Bunton, P., & Hedderly, T. (2011). Neurodevelopmental movement disorders - an update on childhood motor stereotypies: Review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *53*(11), 979-985. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04058.x>
- Bassell, G. J., & Warren, S. T. (2008). Fragile X Syndrome: Loss of Local mRNA Regulation Alters Synaptic Development and Function. *Neuron*, *60*(2), 201-214. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.10.004>
- Battisti, J. J., Shreffler, C. B., Uretsky, N. J., & Wallace, L. J. (2000). NMDA antagonists block expression of sensitization of amphetamine-and apomorphine-induced stereotypy. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *67*(2), 241-246.

- Becharada, A. R., Cacodcar, N., King, M. A., Lewis, M. H. (2016). How does environmental enrichment reduce repetitive motor behaviors? Neuronal activation and dendritic morphology in the indirect basal ganglia pathway of a mouse model. *Behavioural Brain Research* 299 122–131
- Berkson, G., & Tupa, M. (2000). Early Development of Stereotyped and Self-Injurious Behaviors. *Journal of Early Intervention*, 23(1), 1-19. <https://doi.org/10.1177/10538151000230010401>
- Bernardi, S., Anagnostou, E., Shen, J., Kolevzon, A., Buxbaum, J. D., Hollander, E., et al. (2011). In vivo 1H-magnetic resonance spectroscopy study of the attentional networks in autism. *Brain Research*, 1380(22), 198–205.
- Biedermann, S. V., Biedermann, D. G., Wenzlaff, F., Kurjak, T., Nouri, S., Auer, M. K., ... Fuss, J. (2017). An elevated plus-maze in mixed reality for studying human anxiety-related behavior. *BMC Biology*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12915-017-0463-6>
- Billingslea, E. N., Tatard-Leitman, V. M., Anguiano, J., Jutzeler, C. R., Suh, J., Saunders, J. A., ... Siegel, S. J. (2014). Parvalbumin Cell Ablation of NMDA-R1 Causes Increased Resting Network Excitability with Associated Social and Self-Care Deficits. *Neuropsychopharmacology*, 39(7), 1603-1613. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.7>
- Blatt, G. J., & Fatemi, S. H. (2011). Alterations in GABAergic Biomarkers in the Autism Brain: Research Findings and Clinical Implications. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 294(10), 1646-1652. <https://doi.org/10.1002/ar.21252>
- Blick, M. G., Puchalski, B. H., Bolanos, V. J., Wolfe, K. M., Green, M. C., & Ryan, B. C. (2015). Novel object exploration in the C58/J mouse model of autistic-like behavior. *Behavioural Brain Research*, 282, 54-60. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.12.030>
- Bouchekioua, Y., Tsutsui-Kimura, I., Sano, H., Koizumi, M., Tanaka, K. F., Yoshida, K., ... Mimura, M. (2018). Striatonigral direct pathway activation is sufficient to induce repetitive behaviors. *Neuroscience Research*, 132, 53-57. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2017.09.007>
- Boyle, L., & Kaufmann, W. E. (2010). The behavioral phenotype of FMR1 mutations. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 154C(4), 469-476. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30277>
- Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E., & Del Tredici, K. (2011). Stages of the Pathologic Process in Alzheimer Disease: Age Categories From 1 to 100 Years. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 70(11), 960-969. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318232a379>
- Burket, J. A., Benson, A. D., Green, T. L., Rook, J. M., Lindsley, C. W., Conn, P. J., & Deusch, S. I. (2015). Effects of VU0410120, a novel GlyT1 inhibitor, on measures of sociability, cognition and stereotypic behaviors in a mouse model of autism. *Progress in Neuro-*

- Cabib S. & Bonaventura N. (1997), Parallel strain-dependent susceptibility to environmentally-induced stereotypies and stress induced behavioral sensitization in mice. *Physiology & Behavior* 4(61), 499-506
- Cagnin, A., Formentin, C., Pompanin, S., Zarantonello, G., Jelcic, N., Venneri, A., & Ermani, M. (2014). Simple motor stereotypies are not specific features of behavioural frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(8), 945-946. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307471>
- Canal, C. E., Felsing, D. E., Liu, Y., Zhu, W., Wood, J. T., Perry, C. K., ... Booth, R. G. (2015). An Orally Active Phenylaminotetralin-Chemotype Serotonin 5-HT₇ and 5-HT_{1A} Receptor Partial Agonist That Corrects Motor Stereotypy in Mouse Models. *ACS Chemical Neuroscience*, 6(7), 1259-1270. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.5b00099>
- Cardona, F., Valente, F., Miraglia, D., D'Ardia, C., Baglioni, V., & Chiarotti, F. (2016). Developmental Profile and Diagnoses in Children Presenting with Motor Stereotypies. *Frontiers in Pediatrics*, 4. <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00126>
- Chahrouh, M. and Zoghbi, H. (2007). The Story of Rett Syndrome: From Clinic to Neurobiology. *Cell Press*, 56. DOI 10.1016/j.neuron.2007.10.001
- Chao, H.-T., Chen, H., Samaco, R. C., Xue, M., Chahrouh, M., Yoo, J., ... Zoghbi, H. Y. (2010). Dysfunction in GABA signalling mediates autism-like stereotypies and Rett syndrome phenotypes. *Nature*, 468(7321), 263-269. <https://doi.org/10.1038/nature09582>
- Chin Wong, L., Hung, P.-L., Jan, T.-Y., Lee, W.-T., & Taiwan Rett Syndrome Association. (2017). Variations of stereotypies in individuals with Rett syndrome: A nationwide cross-sectional study in Taiwan: Stereotypies in Rett syndrome. *Autism Research*, 10(7), 1204-1214. <https://doi.org/10.1002/aur.1774>
- Choen I. L., Sudhalter V., Pfadt A., Edmund C., Jenkins, Brown T. (1991) Why are the Autism and the Fragile-X syndrome associated? Conceptual and methodological issues. *American Journal Human Genetics* (48), 195-202
- Chonchaiya, W., Schneider, A., & Hagerman, M. J. (2010) Fragil X: A family of disorders. *Advances in Pediatrics* (56), 165-186
- Cipriani, G., Vedovello, M., Ulivi, M., Nuti, A., & Lucetti, C. (2013). Repetitive and Stereotypic Phenomena and Dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 28(3), 223-227. <https://doi.org/10.1177/1533317513481094>
- Ciranna, L., & Catania, M. V. (2014). 5-HT₇ receptors as modulators of neuronal excitability, synaptic transmission and plasticity: physiological role and possible implications in autism

- spectrum disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00250>
- Cortez, A. M., Charntikov, S., Der-Ghazarian, T., Horn, L. R., Crawford, C. A., & McDougall, S. A. (2010). Age-dependent effects of κ -opioid receptor stimulation on cocaine-induced stereotyped behaviors and dopamine overflow in the caudate–putamen: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience*, 169(1), 203-213. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.04.052>
- Costa, L., Spatuzza, M., D'Antoni, S., Bonaccorso, C. M., Trovato, C., Musumeci, S. A., ... Ciranna, L. (2012). Activation of 5-HT₇ Serotonin Receptors Reverses Metabotropic Glutamate Receptor-Mediated Synaptic Plasticity in Wild-Type and Fmr1 Knockout Mice, a Model of Fragile X Syndrome. *Biological Psychiatry*, 72(11), 924-933. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.008>
- Crittenden, J. R., Lacey, C. J., Lee, T., Bowden, H. A., & Graybiel, A. M. (2014). Severe drug-induced repetitive behaviors and striatal overexpression of VACHT in ChAT-ChR2-EYFP BAC transgenic mice. *Frontiers in Neural Circuits*, 8. <https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00057>
- Dafny, N., Claussen, C., & Witte, L. (2015). Single exposure of dopamine D1 antagonist prevents and D2 antagonist attenuates methylphenidate effect. *Journal of Experimental Pharmacology*, 1. <https://doi.org/10.2147/JEP.S75300>
- Dallaire, J. A., Meagher, R. K., Díez-León, M., Garner, J. P., & Mason, G. J. (2011). Recurrent perseveration correlates with abnormal repetitive locomotion in adult mink but is not reduced by environmental enrichment. *Behavioural Brain Research*, 224(2), 213-222. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.061>
- De Filippis, B., Nativio, P., Fabbri, A., Ricceri, L., Adriani, W., Lacivita, E., ... Laviola, G. (2014). Pharmacological Stimulation of the Brain Serotonin Receptor 7 as a Novel Therapeutic Approach for Rett Syndrome. *Neuropsychopharmacology*, 39(11), 2506-2518. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.105>
- De Rosa, P., Marini, E. S., Gelmetti, V., & Valente, E. M. (2015). Candidate genes for Parkinson disease: lessons from pathogenesis. *Clinica Chimica Acta*, 449, 68–76.
- DeVito, T. J., Drost, D. J., Neufeld, R. W., Rajakumar, N., Pavlosky, W., Williamson, P., et al. (2007). Evidence for cortical dysfunction in autism: A proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biological Psychiatry*, 61(4), 465–473.
- Dere E., Huston J., De Souza S., (2005), Integrated memory for objects, places and temporal order, evidence for episodic-like memory in mice. *Neurobiology of Learning and Memory*. (84), 214-221

- Deutsch, S. I., Pepe, G. J., Burket, J. A., Winebarger, E. E., Herndon, A. L., & Benson, A. D. (2012). d-cycloserine improves sociability and spontaneous stereotypic behaviors in 4-week old mice. *Brain Research*, *1439*, 96-107. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.12.040>
- Doyle, C. A., & McDougle, C. J. (2012). Pharmacotherapy to control behavioral symptoms in children with autism. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *13*(11), 1615-1629. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.674110>
- Duffney, L. J., Wei, J., Cheng, J., Liu, W., Smith, K. R., Kittler, J. T., & Yan, Z. (2013). Shank3 Deficiency Induces NMDA Receptor Hypofunction via an Actin-Dependent Mechanism. *Journal of Neuroscience*, *33*(40), 15767-15778. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1175-13.2013>
- Dy, M. E., J. L. Waugh, N. Sharma, H. O'Leary, K. Kapur, A. M. D'Gama, M. Sahin, D. K. Urion and W. E. Kaufmann (2017). "Defining Hand Stereotypies in Rett Syndrome: A Movement Disorders Perspective." *Pediatric Neurology*, *75*: 91-95
- Edemann-Callesen, H., Habelt, B., Wieske, F., Jackson, M., Khadka, N., Mattei, D., ... Winter, C. (2018). Non-invasive modulation reduces repetitive behavior in a rat model through the sensorimotor cortico-striatal circuit. *Translational Psychiatry*, *8*(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0059-5>
- Edwards, S. R., Hamlin, A. S., Marks, N., Coulson, E. J., & Smith, M. T. (2014). Comparative studies using the Morris water maze to assess spatial memory deficits in two transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, *41*(10), 798-806. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12277>
- Elison, J. T., Wolff, J. J., Reznick, J. S., Botteron, K. N., Estes, A. M., Gu, H., ... Piven, J. (2014). Repetitive Behavior in 12-Month-Olds Later Classified With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *53*(11), 1216-1224. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.08.004>
- Evans, A. H., Katzenschlager, R., Paviour, D., O'Sullivan, J. D., Appel, S., Lawrence, A. D., & Lees, A. J. (2004). Punding in Parkinson's disease: Its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Movement Disorders*, *19*(4), 397-405. <https://doi.org/10.1002/mds.20045>
- Fabio, R., Giannatiempo, S., Antonietti, A., & Budden, S. (2009). The role of stereotypies in overselectivity process in Rett syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, *30*(1), 136-145. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2008.01.003>
- Fortunato, J. J., da Rosa, N., Martins Laurentino, A. O., Goulart, M., Michalak, C., Borges, L. P., ... Petronilho, F. (2017). Effects of ω -3 fatty acids on stereotypical behavior and social interactions in Wistar rats prenatally exposed to lipopolysaccharides. *Nutrition*, *35*, 119-127. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.10.019>

- Fryns, J. P., Jacobs, J., Kleczkowska, A., & Berghe, H. van den. (2008). The psychological profile of the fragile X syndrome. *Clinical Genetics*, 25(2), 131–134.
- Fureix, C., Walker, M., Harper, L., Reynolds, K., Saldivia-Woo, A., & Mason, G. (2016). Stereotypic behaviour in standard non-enriched cages is an alternative to depression-like responses in C57BL/6 mice. *Behavioural Brain Research*, 305, 186-190. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.02.005>
- Furusho, J., Matsuzaki, K., Ichihashi, I., Satoh, H., Yamaguchi, K., & Kumagai, K. (2001). Alleviation of sleep disturbance and repetitive behavior by a selective serotonin re-uptake inhibitor in a boy with Asperger's syndrome. *Brain and Development*, 23(2), 135-137. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(01\)00182-6](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(01)00182-6)
- Ghanizadeh A. (2012), May GABA transaminase inhibitors improve stereotyped behaviors in Rett syndrome? *Amino Acids* (42), 2037-2038
- Gadow, K. D., DeVincent, C. J., Olvet, D. M., Pisarevskaya, V., & Hatchwell, E. (2010). Association of DRD4 polymorphism with severity of oppositional defiant disorder, separation anxiety disorder and repetitive behaviors in children with autism spectrum disorder: DRD4 genotype in ASD. *European Journal of Neuroscience*, 32(6), 1058-1065. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07382.x>
- Garner, J. P. (2005). Stereotypies and other abnormal repetitive behaviors: potential impact on validity, reliability, and replicability of scientific outcomes. *Illar Journal*, 46(2), 106–117.
- Garner, J. P., Thogerson, C. M., Dufour, B. D., Würbel, H., Murray, J. D., & Mench, J. A. (2011). Reverse-translational biomarker validation of Abnormal Repetitive Behaviors in mice: An illustration of the 4P's modeling approach. *Behavioural Brain Research*, 219(2), 189-196. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.01.002>
- Gennaro, L., Russo, L., Losito, L., Zaccaria, A., De Rinaldis, M., & Trabacca, A. (2010). Movement disorders in a twins pair: A casual expression or genetic determination? *Research in Developmental Disabilities*, 31(3), 692-697. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.01.009>
- Gogliotti, R. G., Senter, R. K., Rook, J. M., Ghoshal, A., Zamorano, R., Malosh, C., ... Niswender, C. M. (2016). mGlu₅ positive allosteric modulation normalizes synaptic plasticity defects and motor phenotypes in a mouse model of Rett syndrome. *Human Molecular Genetics*, 25(10), 1990-2004. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw074>
- Goldman, S., & Temudo, T. (2012). Hand stereotypies distinguish Rett syndrome from autism disorder. *Movement Disorders*, 27(8), 1060-1062. <https://doi.org/10.1002/mds.25057>
- Greer, J. M., & Capecchi, M. R. (2002). Hoxb8 Is Required for Normal Grooming Behavior in Mice. *Neuron*, 33(1), 23-34. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00564-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00564-5)

- Grossberg, S., & Kishnan, D. (2018). Neural Dynamics of Autistic Repetitive Behaviors and Fragile X Syndrome: Basal Ganglia Movement Gating and mGluR-Modulated Adaptively Timed Learning. *Frontiers in Psychology, 9*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00269>
- Gotham, K., Bishop, S. L., Hus, V., Huerta, M., Lund, S., Buja, A., ... Lord, C. (2012). Exploring the Relationship Between Anxiety and Insistence on Sameness in Autism Spectrum Disorders. *Autism Research, 6*(1), 33–41. doi:10.1002/aur.1263
- Guariglia, S. R., & Chadman, K. K. (2013). Water T-maze: A useful assay for determination of repetitive behaviors in mice. *Journal of Neuroscience Methods, 220*(1), 24-29. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.08.019>
- Hadar, R., Edemann-Callesen, H., Reinel, C., Wieske, F., Voget, M., Popova, E., ... Winter, C. (2016). Rats overexpressing the dopamine transporter display behavioral and neurobiological abnormalities with relevance to repetitive disorders. *Scientific Reports, 6*(1). <https://doi.org/10.1038/srep39145>
- Hagberg, B. (2002). Clinical manifestations and stages of rett syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 8*(2), 61–65. doi:10.1002/mrdd.10020
- Hagerman, R. J., Berry-Kravis, E., Kaufmann, W. E., Ono, M. Y., Tartaglia, N., Lachiewicz, A., ... Tranfaglia, M. (2009). Advances in the Treatment of Fragile X Syndrome. *Pediatrics, 123*(1), 378-390. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0317>
- Han, S., Tai, C., Jones, C. J., Scheuer, T., & Catterall, W. A. (2014). Enhancement of Inhibitory Neurotransmission by GABA A Receptors Having α 2,3 -Subunits Ameliorates Behavioral Deficits in a Mouse Model of Autism. *Neuron, 81*(6), 1282-1289. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.016>
- Harada, M., Taki, M. M., Nose, A., Kubo, H., Mori, K., Nishitani, H., & Matsuda, T. (2011). Non-Invasive Evaluation of the GABAergic/Glutamatergic System in Autistic Patients Observed by MEGA-Editing Proton MR Spectroscopy Using a Clinical 3 Tesla Instrument. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 41*(4), 447-454. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1065-0>
- Harris, K. M., Mahone, E. M., & Singer, H. S. (2008). Nonautistic Motor Stereotypies: Clinical Features and Longitudinal Follow-Up. *Pediatric Neurology, 38*(4), 267-272. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.12.008>
- Hassan, T. H., Abdelrahman, H. M., Abdel Fattah, N. R., El-Masry, N. M., Hashim, H. M., El-Gerby, K. M., & Abdel Fattah, N. R. (2013). Blood and brain glutamate levels in children with autistic disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders, 7*(4), 541-548. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2012.12.005>

- Henderson C, Wijetunge L, Kinoshita MN, Shumway M, Hammond RS,... Postma FR (2012). Reversal of diseaserelated pathologies in the fragile X mouse model by selective activation of GABAB receptors with arbaclofen. *Science Translational Medicine*, 4(152) 152ra128.
- Hessl, D., Tassone, F., Cordeiro, L., Koldewyn, K., McCormick, C., Green, C., ... Hagerman, R. J. (2008). Brief Report: Aggression and Stereotypic Behavior in Males with Fragile X Syndrome—Moderating Secondary Genes in a “Single Gene” Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(1), 184-189. <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0365-5>
- Hodges, J. R., & Miller, B. (2001). The Neuropsychology of Frontal Variant Frontotemporal Dementia and Semantic Dementia. *Introduction to the Special Topic Papers: Part II*, 9.
- Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey PP (1994). International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacologica Reviews* 46 (2): 157-203.
- Ishiguro, A., Inagaki, M., & Kaga, M. (2007). Stereotypic circling behavior in mice with vestibular dysfunction: asymmetrical effects of intrastriatal microinjection of a dopamine agonist. *International Journal of Neuroscience*, 117(7), 1049-1064. <https://doi.org/10.1080/00207450600936874>
- Iverson, J. M., & Wozniak, R. H. (2007). Variation in Vocal-Motor Development in Infant Siblings of Children with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(1), 158-170. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0339-z>
- Kaufmann, W. E., Cortell, R., Kau, A. S. M., Bukelis, I., Tierney, E., Gray, R. M., ... Stanard, P. (2004). Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: Communication, social interaction, and specific behaviors. *American Journal of Medical Genetics*, 129A(3), 225-234. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30229>
- Kazdoba, T. M., Leach, P. T., Silverman, J. L., & Crawley, J. N. (2014). Modeling fragile X syndrome in the *Fmr1* knockout mouse. *Intractable & Rare Diseases Research*, 3(4), 118-133. <https://doi.org/10.5582/irdr.2014.01024>
- Kerr, D. M., Downey, L., Conboy, M., Finn, D. P., & Roche, M. (2013). Alterations in the endocannabinoid system in the rat valproic acid model of autism. *Behavioural Brain Research*, 249, 124-132. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.043>
- Kim, H., Lim, C.-S., & Kaang, B.-K. (2016). Neuronal mechanisms and circuits underlying repetitive behaviors in mouse models of autism spectrum disorder. *Behavioral and Brain Functions*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s12993-016-0087-y>
- Kitanaka, N., Kitanaka, J., Hall, F. S., Kubota, Y., Mimura, Y., Ogura, S., ... Takemura, M. (2018). Psychotomimetic-like behavioral effects of memantine in the mouse. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 100, 116-123. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.160>

- Lam, Yeung, Ko & Priscilla (2000). Spectrum of mutations in the *MECP2* gene in patients with infantile autism and Rett syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 2000; 37. <http://jmedgenet.com/cgi/content/full/37/12/e41>
- Larkin, F., Meins, E., Centifanti, L. C. M., Fernyhough, C., & Leekam, S. R. (2017). How does restricted and repetitive behavior relate to language and cognition in typical development? *Development and Psychopathology*, 29(03), 863-874. <https://doi.org/10.1017/S0954579416000535>
- Leekam, S., Tandos, J., McConachie, H., Meins, E., Parkinson, K., Wright, C., ... Couteur, A. L. (2007). Repetitive behaviours in typically developing 2-year-olds. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(11), 1131-1138. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01778.x>
- Lewis, M., Tanimura, Y., Lee, L., & Bodfish, J. (2007). Animal models of restricted repetitive behavior in autism. *Behavioural Brain Research*, 176(1), 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.08.023>
- Lewis, Mark, & Kim, S.-J. (2009). The pathophysiology of restricted repetitive behavior. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 1(2), 114-132. <https://doi.org/10.1007/s11689-009-9019-6>
- Loh, A., Soman, T., Brian, J., Bryson, S. E., Roberts, W., Szatmari, P., ... Zwaigenbaum, L. (2007). Stereotyped Motor Behaviors Associated with Autism in High-risk Infants: A Pilot Videotape Analysis of a Sibling Sample. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(1), 25-36. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0333-5>
- Lopez, B. R., Lincoln, A. J., Ozonoff, S., & Lai, Z. (2005). Examining the Relationship between Executive Functions and Restricted, Repetitive Symptoms of Autistic Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35(4), 445-460. <https://doi.org/10.1007/s10803-005-5035-x>
- Mahgoub, M., Adachi, M., Suzuki, K., Liu, X., Kavalali, E. T., Chahrour, M. H., & Monteggia, L. M. (2016). MeCP2 and histone deacetylases 1 and 2 in dorsal striatum collectively suppress repetitive behaviors. *Nature Neuroscience*, 19(11), 1506–1512. doi:10.1038/nn.4395
- McBride, S. D., & Parker, M. O. (2015). The disrupted basal ganglia and behavioural control: An integrative cross-domain perspective of spontaneous stereotypy. *Behavioural Brain Research*, 276, 45–58. doi:10.1016/j.bbr.2014.05.057
- McDougle, C. (1996). Effects of Tryptophan Depletion in Drug-Free Adults With Autistic Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53(11), 993. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830110029004>
- Meldrum, B.S. (2000), Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology, *Journal of Nutrition* 130 (4): 1007

- Moretti, P., Bouwknecht, J. A., Teague, R., Paylor, R., & Zoghbi, H. Y. (2005). Abnormalities of social interactions and home-cage behavior in a mouse model of Rett syndrome. *Human Molecular Genetics*, *14*(2), 205-220. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi016>
- Morgan, L., Wetherby, A. M., & Barber, A. (2008). Repetitive and stereotyped movements in children with autism spectrum disorders late in the second year of life. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *49*(8), 826-837. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.01904.x>
- Moy, S. S., Nadler, J. J., Young, N. B., Nonneman, R. J., Segall, S. K., Andrade, G. M., ... Magnuson, T. R. (2008). Social approach and repetitive behavior in eleven inbred mouse strains. *Behavioural Brain Research*, *191*(1), 118-129. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.03.015>
- Moy, S. S., Riddick, N. V., Nikolova, V. D., Teng, B. L., Agster, K. L., Nonneman, R. J., ... Bodfish, J. W. (2014). Repetitive behavior profile and supersensitivity to amphetamine in the C58/J mouse model of autism. *Behavioural Brain Research*, *259*, 200-214. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.10.052>
- Muehlmann, A. M., Edington, G., Mihalik, A. C., Buchwald, Z., Koppuzha, D., Korah, M., & Lewis, M. H. (2012). Further characterization of repetitive behavior in C58 mice: Developmental trajectory and effects of environmental enrichment. *Behavioural Brain Research*, *235*(2), 143-149. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.07.041>
- Naaijen, J. (2017). Fronto-Striatal Glutamate in Autism Spectrum Disorder and Obsessive Compulsive Disorder, *Neuropsychopharmacology*, *42*(12), 2456-2465.
- Nichols DE, Nichols CD (2008). Serotonin receptors. *Chemical Review* *108* (5): 1614-41
- Nishikawa, T., Tanaka, M., Kohno, Y., Tsuda, A., & Nagasaki, N. (1981). Involvement of noradrenergic and dopaminergic neurons in shock-induced jumping in rats. *European Journal of Pharmacology*, *71*(4), 429-436. doi:10.1016/0014-2999(81)90187-4
- Newberg, A. B., Serruya, M., Wintering, N., Moss, A. S., Reibel, D., & Monti, D. A. (2014). Meditation and neurodegenerative diseases: Meditation and neurodegenerative diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1307*(1), 112-123. <https://doi.org/10.1111/nyas.12187>
- Novak, J., Bailoo, J. D., Melotti, L., & Würbel, H. (2016). Effect of Cage-Induced Stereotypies on Measures of Affective State and Recurrent Perseveration in CD-1 and C57BL/6 Mice. *PLoS One*, *11*(5), e0153203.
- Nyatsanza, S. (2003). A study of stereotypic behaviours in Alzheimer's disease and frontal and temporal variant frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *74*(10), 1398-1402. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.10.1398>
- Oakes, A., Thurman, A. J., McDuffie, A., Bullard, L. M., Hagerman, R. J., & Abbeduto, L. (2016). Characterising repetitive behaviours in young boys with fragile X syndrome: Repetitive

- behaviours in FXS. *Journal of Intellectual Disability Research*, 60(1), 54-67.
<https://doi.org/10.1111/jir.12234>
- Olsson, I. A. S., & Dahlborn, K. (2002). Improving housing conditions for laboratory mice: a review of «environmental enrichment». *Laboratory Animals*, 36(3), 243-270.
<https://doi.org/10.1258/002367702320162379>
- O'Neill & Brown (2007), The effect of striatal dopamine depletion and the adenosine A2A antagonist KW-6002 on reversal learning in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, (88), 75-81
- O'Neill, J., Levitt, J., McCracken, J., Toga, A., & Alger, J. (2003). Anterior cingulate and amygdalar 1H MRS abnormalities in childhood autism. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, (11), 338.
- Ozonoff, S., Macari, S., Young, G. S., Goldring, S., Thompson, M., & Rogers, S. J. (2008). Atypical object exploration at 12 months of age is associated with autism in a prospective sample. *Autism*, 12(5), 457-472. <https://doi.org/10.1177/1362361308096402>
- Paris Autism Research International Sibpair (PARIS) Study‡, Jamain, S., Betancur, C., Quach, H., Philippe, A., Fellous, M., ... Bourgeron, T. (2002). Linkage and association of the glutamate receptor 6 gene with autism. *Molecular Psychiatry*, 7(3), 302-310.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000979>
- Page, L. A., Daly, E., Schmitz, N., Simmons, A., Toal, F.,... Deeley, Q., (2006). In vivo 1H-magnetic resonance spectroscopy study of amygdala-hippocampal and parietal regions in autism. *American Journal of Psychiatry*, 163(12), 2189–2192.
- Pearson, B. L., Pobbe, R. L. H., Defensor, E. B., Oasay, L., Bolivar, V. J., Blanchard, D. C., & Blanchard, R. J. (2011). Motor and cognitive stereotypies in the BTBR T+tf/J mouse model of autism. *Genes, Brain and Behavior*, 10(2), 228-235. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2010.00659.x>
- Peça, J., Feliciano, C., Ting, J. T., Wang, W., Wells, M. F., Venkatraman, T. N., ... Feng, G. (2011). Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction. *Nature*, 472(7344), 437-442. <https://doi.org/10.1038/nature09965>
- Peralta, F., Fuentealba, C., Fiedler, J., & Aliaga, E. (2016). Prenatal valproate treatment produces autistic-like behavior and increases metabotropic glutamate receptor 1A-immunoreactivity in the hippocampus of juvenile rats. *Molecular Medicine Reports*, 14(3), 2807-2814.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5529>

- Pitts, M. (2018). Barnes Maze Procedure for Spatial Learning and Memory in Mice. *Bio-Protocol*, 8(5). <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.2744>
- Powell S. B., Newman H. A., Pendergast J. F., & Lewis M. H., (1999). A Rodent Model of Spontaneous Stereotypy: Initial Characterization of Developmental, *Environmental, and Neurobiological Factors*, 9.
- Power, J. H. T., Barnes, O. L., & Chegini, F. (2017). Lewy Bodies and the Mechanisms of Neuronal Cell Death in Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies: Lewy Bodies in Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *Brain Pathology*, 27(1), 3-12. <https://doi.org/10.1111/bpa.12344>
- Presti, M. F., Watson, C. J., Kennedy, R. T., Yang, M., & Lewis, M. H. (2004). Behavior-related alterations of striatal neurochemistry in a mouse model of stereotyped movement disorder. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 77(3), 501-507. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2003.12.004>
- Prioni, S., Fetoni, V., Barocco, F., Redaelli, V., Falcone, C., Soliveri, P., ... Girotti, F. (2012). Stereotypic behaviors in degenerative dementias. *Journal of Neurology*, 259(11), 2452-2459. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6528-0>
- Proietti Onori, M., Ceci, C., Laviola, G., & Macrì, S. (2014). A behavioural test battery to investigate tic-like symptoms, stereotypies, attentional capabilities, and spontaneous locomotion in different mouse strains. *Behavioural Brain Research*, 267, 95-105. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.03.023>
- Puzzo D., Lee L., Palmeri A., Calabrese G., Arancio O. (2014). Behavioral assays with mouse models of Alzheimer's disease: practical considerations and guidelines. *Biochemical Pharmacology*, 88(4): 450-467
- Quest, K. M., Byiers, B. J., Payen, A., & Symons, F. J. (2014). Rett syndrome: A preliminary analysis of stereotypy, stress, and negative affect. *Research in Developmental Disabilities*, 35(5), 1191-1197. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.01.011>
- Ray-Subramanian, C. E., & Ellis Weismer, S. (2012). Receptive and Expressive Language as Predictors of Restricted and Repetitive Behaviors in Young Children with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(10), 2113-2120. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1463-6>
- Rubenstein JL, Merzenich MM (2003). Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes, Brain & Behavior* 2: 255–267.
- Roelofs, S., Murphy, E., Ni, H., Gieling, E., Nordquist, R. E., & van der Staay, F. J. (2017). Judgement bias in pigs is independent of performance in a spatial holeboard task and conditional discrimination learning. *Animal Cognition*, 20(4), 739-753. <https://doi.org/10.1007/s10071-017-1095-5>

- Rogers, S. J. (2009). What are infant siblings teaching us about autism in infancy? *Autism Research*, 2(3), 125-137. <https://doi.org/10.1002/aur.81>
- Ryan, B. C., Young, N. B., Crawley, J. N., Bodfish, J. W., & Moy, S. S. (2010). Social deficits, stereotypy and early emergence of repetitive behavior in the C58/J inbred mouse strain. *Behavioural Brain Research*, 208(1), 178-188. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.11.031>
- Sacco, R., Curatolo, P., Manzi, B., Militerni, R., Bravaccio, C., Frolli, A., ... Persico, A. M. (2010). Principal pathogenetic components and biological endophenotypes in autism spectrum disorders. *Autism Research*, 3(5), 237-252. <https://doi.org/10.1002/aur.151>
- Schneider, T., & Przewłocki, R. (2005). Behavioral Alterations in Rats Prenatally Exposed to Valproic Acid: Animal Model of Autism. *Neuropsychopharmacology*, 30(1), 80-89. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300518>
- Sharma, N. K., Sharma, R., Mathur, D., Sharad, S., Minhas, G., Bhatia, K., ... Ghosh, S. P. (2018). Role of Ionizing Radiation in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00134>
- Shonesy, B. C., Parrish, W. P., Haddad, H. K., Stephenson, J. R., Báldi, R., Bluett, R. J., ... Colbran, R. J. (2017). Role of Striatal Direct Pathway 2-Arachidonoylglycerol Signaling in Sociability and Repetitive Behavior. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.11.036>
- Shuang, M., Liu, J., Jia, M. X., Yang, J. Z., Wu, S. P., Gong, X. H., ... Zhang, D. (2004). Family-based association study between autism and glutamate receptor 6 gene in Chinese Han trios. *American Journal of Medical Genetics*, 131B(1), 48-50. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30025>
- Silverman, J. L., Oliver, C. F., Karras, M. N., Gastrell, P. T., & Crawley, J. N. (2013). AMPAKINE enhancement of social interaction in the BTBR mouse model of autism. *Neuropharmacology*, 64, 268-282. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.07.013>
- Silverman, J. L., Smith, D. G., Rizzo, S. J. S., Karras, M. N., Turner, S. M., Tolu, S. S., ... Crawley, J. N. (2012). Negative Allosteric Modulation of the mGluR5 Receptor Reduces Repetitive Behaviors and Rescues Social Deficits in Mouse Models of Autism. *Science Translational Medicine*, 4(131), 131ra51-131ra51. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003501>
- Singer, H. S. (2009). Motor Stereotypies. *Seminars in Pediatric Neurology*, 16(2), 77-81. <https://doi.org/10.1016/j.spn.2009.03.008>
- Soorya, L., Kiarashi, J., & Hollander, E. (2008). Psychopharmacologic Interventions for Repetitive Behaviors in Autism Spectrum Disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 17(4), 753-771. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2008.06.003>

- Squillace, M., Dodero, L., Federici, M., Migliarini, S., Errico, F., Napolitano, F., ... Gozzi, A. (2014). Dysfunctional dopaminergic neurotransmission in asocial BTBR mice. *Translational Psychiatry*, 4(8), 427–427. doi:10.1038/tp.2014.69
- Staal, W. G. (2015). Autism, DRD3 and repetitive and stereotyped behavior, an overview of the current knowledge. *European Neuropsychopharmacology*, 25(9), 1421-1426. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.08.011>
- Stasolla, F., & Caffò, A. O. (2013). Promoting adaptive behaviors by two girls with Rett syndrome through a microswitch-based program. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(10), 1265-1272. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2013.07.010>
- Sungur, A. Ö., Vörckel, K. J., Schwarting, R. K. W., & Wöhr, M. (2014). Repetitive behaviors in the Shank1 knockout mouse model for autism spectrum disorder: Developmental aspects and effects of social context. *Journal of Neuroscience Methods*, 234, 92–100. doi:10.1016/j.jneumeth.2014.05.003
- Sutcliffe, J. S., Delahanty, R. J., Prasad, H. C., McCauley, J. L., Han, Q., Jiang, L., ... Blakely, R. D. (2005). Allelic Heterogeneity at the Serotonin Transporter Locus (SLC6A4) Confers Susceptibility to Autism and Rigid-Compulsive Behaviors. *The American Journal of Human Genetics*, 77(2), 265-279. <https://doi.org/10.1086/432648>
- Tabuchi, K., Blundell, J., Etherton, M. R., Hammer, R. E., Liu, X., Powell, C. M., & Sudhof, T. C. (2007). A Neuroligin-3 Mutation Implicated in Autism Increases Inhibitory Synaptic Transmission in Mice. *Science*, 318(5847), 71-76. <https://doi.org/10.1126/science.1146221>
- Temudo, T., Oliveira, P., Santos, M., Dias, K., Vieira, J., Moreira, A., ... Maciel, P. (2007). Stereotypies in Rett syndrome: Analysis of 83 patients with and without detected MECP2 mutations. *Neurology*, 68(15), 1183-1187. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000259086.34769.78>
- Temudo, Teresa, Ramos, E., Dias, K., Barbot, C., Vieira, J. P., Moreira, A., ... Maciel, P. (2008). Movement disorders in Rett syndrome: An analysis of 60 patients with detected MECP2 mutation and correlation with mutation type. *Movement Disorders*, 23(10), 1384-1390. <https://doi.org/10.1002/mds.22115>
- Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 58(12) 1791-1800.
- Thelen, E. (1979). Rhythmical stereotypies in normal human infants. *Animal Behaviour*, 27, 699–715.
- Tregay, J., Gilmour, J., & Charman, T. (2009). Childhood rituals and executive functions. *British Journal of Developmental Psychology*, 27(2), 283-296. <https://doi.org/10.1348/026151008X299737>

- Tröster, H., Brambring, M., & Beelmann, A. (1991). Prevalence and situational causes of stereotyped behaviors in blind infants and preschoolers. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *19*(5), 569–590.
- Turner, C. A., Presti, M. F., Newman, H. A., Bugenhagen, P., Crnic, L., & Lewis, M. H. (2001). Spontaneous Stereotypy in an Animal Model of Down Syndrome: Ts65Dn Mice, *Behavior Genetics*, *31*(4).
- Uljarevic M., Hedley D., Alvares G. A., Kandice J., Varcin, Whitehouse A. (2017). Relationship between Early Motor Milestones and Severity of Restricted and Repetitive Behaviors in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *Autism Research* (10), 1163–1168
- Vaccarino, F. J., & Franklin, K. B. J. (1982). Dopamine mediates ipsi- and contraversive circling elicited from the substantia nigra. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *17*(3), 431-434. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(82\)90300-8](https://doi.org/10.1016/0091-3057(82)90300-8)
- Vandebroek I. & Odberg F. O. (1997). Effect of apomorphine on the conflict-induced jumping stereotypy in bank voles. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* *57*(4): 863-868
- Velišek, L., Velišková, J., Ravizza, T., Giorgi, F. S., & Moshé, S. L. (2005). Circling behavior and [14C]2-deoxyglucose mapping in rats: possible implications for autistic repetitive behaviors. *Neurobiology of Disease*, *18*(2), 346-355. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.10.012>
- Verkerk A., Pieretti M., Sutcliffe J. S., Fu YH., Kuhl D. P.,... Warren S. (1991), Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in Fragile-X syndrome. *Cell* (65), 905-914
- Vignoli, A., La Briola, F., & Canevini, M. P. (2009). Evolution of stereotypies in adolescents and women with Rett syndrome. *Movement Disorders*, *24*(9), 1379-1383. <https://doi.org/10.1002/mds.22595>
- Wadell, P., J. Hagerman, R., & R. Hessler, D. (2013). Fragile X Syndrome: Psychiatric Manifestations, Assessment and Emerging Therapies. *Current Psychiatry Reviews*, *9*(1), 53–58. [doi:10.2174/157340013805289644](https://doi.org/10.2174/157340013805289644)
- Watt, N., Wetherby, A. M., Barber, A., & Morgan, L. (2008). Repetitive and Stereotyped Behaviors in Children with Autism Spectrum Disorders in the Second Year of Life. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *38*(8), 1518-1533. <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0532-8>
- Watanabe, M., Maemura, K., Kanbara, K., Tamayama, T., & Hayasaki, H. (2002). GABA and GABA Receptors in the Central Nervous System and Other Organs. *A Survey of Cell Biology*, *1*–47. [doi:10.1016/s0074-7696\(02\)13011-7](https://doi.org/10.1016/s0074-7696(02)13011-7)

- Wei, H., Ma, Y., Ding, C., Jin, G., Liu, J., Chang, Q., ... Yu, L. (2016). Reduced Glutamate Release in Adult BTBR Mouse Model of Autism Spectrum Disorder. *Neurochemical Research*, 41(11), 3129-3137. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-2035-5>
- Welch, J. M., Lu, J., Rodriguiz, R. M., Trotta, N. C., Peca, J., Ding, J.-D., ... Feng, G. (2007). Corticostriatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature*, 448(7156), 894-900. <https://doi.org/10.1038/nature06104>
- Whitehouse, C. M., Curry-Pochy, L. S., Shafer, R., Rudy, J., & Lewis, M. H. (2017). Reversal learning in C58 mice: Modeling higher order repetitive behavior. *Behavioural Brain Research*, 332, 372-378. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.06.014>
- Wolff, J. J., Bodfish, J. W., Hazlett, H. C., Lightbody, A. A., Reiss, A. L., & Piven, J. (2012). Evidence of a Distinct Behavioral Phenotype in Young Boys With Fragile X Syndrome and Autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(12), 1324-1332. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.09.001>
- Won, H., Lee, H.-R., Gee, H. Y., Mah, W., Kim, J.-I., Lee, J., ... Kim, E. (2012). Autistic-like social behaviour in Shank2-mutant mice improved by restoring NMDA receptor function. *Nature*, 486(7402), 261-265. <https://doi.org/10.1038/nature11208>
- Wurzman, R., Forcelli, P. A., Griffey, C. J., & Kromer, L. F. (2015). Repetitive grooming and sensorimotor abnormalities in an ephrin-A knockout model for Autism Spectrum Disorders. *Behavioural Brain Research*, 278, 115-128. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.09.012>
- Yoshimura, R. F., Tran, M. B., Hogenkamp, D. J., Ayala, N. L., Johnstone, T., Dunnigan, A. J., ... Gee, K. W. (2017). Allosteric modulation of nicotinic and GABA A receptor subtypes differentially modify autism-like behaviors in the BTBR mouse model. *Neuropharmacology*, 126, 38-47. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.029>
- Zarrindast MR., Habibi M., Borzabadi S., Tabaei S. FT., Yahyavi S. H. & Rostamin P. (2002). The effects of dopamine receptor agents on naloxone-induced jumping behaviour in morphine-dependent mice. *European Journal of Pharmacology*, 451, 287-293.