

Revisión sobre el uso de modelos murinos en la investigación del Trastorno de Ansiedad Generalizada.

De Freitas Furletti, Isabela, García, María Malena, Kobiec, Tamara y Bordet, Sofía.

Cita:

De Freitas Furletti, Isabela, García, María Malena, Kobiec, Tamara y Bordet, Sofía (2025). *Revisión sobre el uso de modelos murinos en la investigación del Trastorno de Ansiedad Generalizada. XVII Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. XXXII Jornadas de Investigación XXI Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. VII Encuentro de Investigación de Terapia Ocupacional. VII Encuentro de Musicoterapia. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.*

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/000-004/164>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/eNDN/FAK>

REVISIÓN SOBRE EL USO DE MODELOS MURINOS EN LA INVESTIGACIÓN DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

De Freitas Furletti, Isabela; García, María Malena; Kobiec, Tamara; Bordet, Sofía

Pontificia Universidad Católica Argentina. Facultad de Psicología y Psicopedagogía. - Universidad Abierta Interamericana. Centro de Altos Estudios en Ciencias Humanas. Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

El Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) es un desorden psiquiátrico, caracterizado por preocupación constante, ansiedad difusa y alteraciones neurobiológicas. Esta preocupación se manifiesta como pensamiento negativo repetitivo e incontrolable ante posibles amenazas futuras. El uso de modelos murinos a lo largo de los años ha permitido simular respuestas ansiógenas en contextos controlados, facilitando el estudio de sus mecanismos subyacentes y la evaluación de tratamientos. Este trabajo de revisión tuvo como objetivo identificar modelos murinos eficaces para estudiar el TAG, evaluando su validez en la medición de ansiedad rasgo. Se analizaron modelos condicionados y no condicionados. Entre los condicionados, el “condicionamiento de miedo contextual” (CMC) y las “ratas cariocas de alto congelamiento” (RCAC) mostraron correlaciones adecuadas con síntomas del TAG. Entre los no condicionados, el Laberinto Elevado en Cruz (LEC), el Laberinto en T Elevado (LTE), el Campo Abierto (CA), la Caja Claro-Oscuro y la Prueba del Tablero con Agujeros resultaron herramientas válidas para evaluar ansiedad rasgo. Estos modelos permiten simular fenómenos clínicos y probar intervenciones terapéuticas, aunque persisten desafíos en cuanto a su precisión translacional. Se sugiere incorporar variables como la vulnerabilidad individual, estudios longitudinales y factores genéticos o epigenéticos, con el fin de desarrollar modelos más representativos de la complejidad del trastorno.

Palabras clave

Trastorno de Ansiedad Generalizada - Modelos Murinos - Ansiedad Rasgo - Validez

ABSTRACT

REVIEW ON THE USE OF MURINE MODELS IN GENERALIZED ANXIETY DISORDER RESEARCH

Generalized Anxiety Disorder (GAD) is a psychiatric disorder characterized by constant worry, diffuse anxiety, and neurobiological alterations. This worry manifests as repetitive and uncontrollable negative thoughts about possible future threats. The use of murine models over the years has allowed the simulation of anxiety-like responses in controlled contexts, facilitating the

study of underlying mechanisms and the evaluation of treatments. This review aimed to identify effective murine models for studying GAD by assessing their validity in measuring trait anxiety. Both conditioned and non-conditioned models were analyzed. Among the conditioned models, Contextual Fear Conditioning (CFC) and Carioca High Freezing Rats (CHF) showed appropriate correlations with GAD symptoms. Among the non-conditioned models, the Elevated Plus Maze (EPM), Elevated T Maze (ETM), Open Field (OF), Light-Dark Box, and Hole Board Test were valid tools to assess trait anxiety. These models allow the simulation of clinical phenomena and testing of therapeutic interventions, although challenges remain regarding their translational accuracy. It is suggested to incorporate variables such as individual vulnerability, longitudinal studies, and genetic or epigenetic factors to develop models that better represent the complexity of the disorder.

Keywords

Generalized Anxiety Disorder - Murine Models - Trait Anxiety - Validity

INTRODUCCIÓN

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) tiene como principal característica un estado persistente y excesivo de preocupación y ansiedad sobre acontecimientos o actividades de la vida cotidiana. Puede abarcar distintos temas como las finanzas, la familia, la muerte, dificultades laborales, de pareja y otras (American Psychiatric Association [APA], 2022; Mishra & Varma, 2023). El individuo presenta grandes dificultades para controlar estas preocupaciones, que son desmedidas en relación con el impacto real del suceso anticipado, e interfiere en su atención a las tareas inmediatas (APA, 2022). Suele ir acompañado de síntomas como inquietud, fatiga, irritabilidad, tensión muscular e insomnio, generando malestar y afectando el funcionamiento personal (DeMartini et al., 2019). Su etiología es compleja, atravesada tanto por factores genéticos como por desequilibrios neuroquímicos. A su vez, presenta comorbilidad con el trastorno depresivo mayor (Mishra & Varma, 2023). El TAG se asocia

con alteraciones neurobiológicas, como la hiperactividad en la amígdala y la ínsula, áreas clave en el procesamiento de emociones negativas. Neuroimágenes funcionales muestran mayor actividad en estas regiones, indicando mecanismos neuronales comunes (Gkintoni & Ortiz, 2023). Estudios con resonancia magnética funcional han evidenciado disfunciones en regiones cerebrales clave para la regulación emocional, como la amígdala, la corteza cingulada anterior y áreas prefrontales, tanto en reposo como frente a estímulos emocionales (Maron & Nutt, 2017). En particular, la hipoactivación de la corteza prefrontal dorsolateral se asocia con dificultades en el control emocional y atencional, lo que podría contribuir al desarrollo del TAG (Madonna et al., 2019). Este trastorno se vincula con la ansiedad rasgo, entendida como una predisposición estable a responder con ansiedad, que aumenta la probabilidad de experimentar estados ansiosos (Goncalves et al., 2015).

Los modelos animales permiten registrar respuestas fisiológicas y conductuales en contextos controlados que simulan situaciones ansiógenas humanas (Steimer, 2011). Este enfoque comparativo entre especies ofrece herramientas neurocientíficas para identificar los fundamentos biológicos de la conducta y explorar los mecanismos implicados en el afrontamiento del estrés, el miedo y la ansiedad, a partir de la actividad de circuitos neuronales, sistemas hormonales y patrones conductuales comunes (Steimer, 2011; d'Isa & Abramson, 2023). En la actualidad, se plantean distintos modelos para abordar trastornos de ansiedad: modelos farmacológicos en los cuales se alteran los niveles de hormonas y neurotransmisores para inducir ansiedad; modelos genéticos; modelos condicionados a través de la modificación de la conducta del animal por entrenamiento; y modelos no condicionados (Zhao et al., 2023). Como punto a favor, consisten en herramientas que posibilitan estudiar las diferencias individuales en la respuesta a estímulos ansiógenos y explorar la neuroanatomía y neuroquímica del miedo. Sin embargo, existen limitaciones traslacionales a humanos debido a la diferencia entre sistemas nerviosos, la dificultad para identificar conductas equivalentes entre especies y los desafíos de la interpretación de los hallazgos (Bansal & Deshmukh, 2017).

Dentro de los modelos existentes, hemos identificado aquellos que se han reportado eficaces para el estudio del TAG, en cuanto a su validez y a su especificidad en la medición de la sintomatología de la ansiedad rasgo en roedores. Estos son, modelos condicionados para el estudio del TAG: “condicionamiento de miedo contextual” (CMC) y “Ratas cariocas de alto congelamiento” (RCAC) y modelos no condicionados: el laberinto elevado en cruz (LEC), el laberinto en T elevado (LTE), el campo abierto (CA), la prueba del tablero con agujeros y la caja clara – oscura.

METODOLOGÍA

Este estudio abordó este objetivo mediante una revisión teórica de la literatura existente. A través de la recopilación y análisis de estudios realizados entre 2011 y 2025, se buscó profundizar en la relación entre el TAG y los modelos murinos existentes. Se utilizaron las bases de datos electrónicas PubMed, Ebsco y PsycArticles, y las palabras claves utilizadas para la búsqueda fueron: Animal models, Murine model, Generalized Anxiety Disorder, Generalized anxiety, GAD, Behavioral techniques, Behavioural Assays. Los operadores utilizados fueron AND y OR. La búsqueda fue: (Animal models OR murine model) AND (Generalized Anxiety Disorder OR generalized anxiety OR GAD) AND (behavioral techniques OR Behavioural Assays). La búsqueda se realizó exclusivamente en idioma inglés.

RESULTADOS

Modelos Murinos Condicionados del Trastorno de Ansiedad Generalizada

Los modelos murinos condicionados son aquellos que requieren un entrenamiento previo, el cual influiría en los procesos mnésicos y motivacionales de los roedores (Zhao et al., 2023). Los modelos condicionados permiten observar en los roedores una serie de signos comparables con los síntomas del TAG en humanos. Entre estas conductas se encuentran el congelamiento, el aumento del reflejo de sobresalto, una mayor frecuencia de defecación, la hipermotilidad del colon, el incremento de la presión arterial y una mayor aparición de úlceras gástricas. Asimismo, estos modelos permiten evaluar el efecto ansiolítico de determinados fármacos específicos para el trastorno (Luyten et al., 2011).

La validez y confiabilidad de los modelos animales para representar patologías humanas deben ser consideradas bajo ciertos criterios. En primer lugar, la validez aparente, la similitud del comportamiento exhibido en los animales y los síntomas específicos en el humano, en TAG: mostrar ansiedad difusa, no focalizada y generalizada. En segundo lugar, un modelo tiene validez predictiva cuando discrimina con éxito los tratamientos efectivos de aquellos inefectivos, por ende, debería responder a los ansiolíticos. Por último, la validez constructiva (o etiológica) se basa en una fundamentación teórica sólida, debe poder explicar cierta semejanza en la etiología subyacente al trastorno (Luyten et al., 2011). Se han identificado dos modelos murinos condicionados específicos para el estudio del TAG, “condicionamiento de miedo contextual” (CMC) y “Ratas cariocas de alto congelamiento” (RCAC).

El modelo CMC se basa en las expectativas aversivas de peligro en el TAG. Se aplican breves descargas eléctricas a las patas de los roedores al introducirlos en una cámara nueva. Tras 24 horas, al volver a la misma cámara sin descargas, muestran congelación, es decir, inmovilidad total excepto por la respiración. Esta respuesta refleja una reacción defensiva ante un estímulo temido, representando la ansiedad difusa típica del TAG.

(Brandão et al., 2008). En el caso del modelo CMC, el mismo tiene suficiente validez aparente, predictiva y constructiva ya que manifiesta similitudes con los síntomas reales, ansiedad difusa y no focalizada ante un estímulo no señalizado, responde a tratamientos efectivos y sus mecanismos subyacentes son comparables (Luyten et al., 2011; Cryan & Holmes, 2005). Este modelo es concebido como un primer paso válido hacia el estudio del TAG en roedores, donde los animales expresan síntomas de ansiedad rasgo hacia el contexto ambiental, como por ejemplo la jaula. Ahora bien, el TAG es un trastorno de naturaleza crónica y el modelo CMC posee como principal limitación que no se ha realizado un estudio longitudinal de su efecto (León et al., 2020; Luyten et al., 2011).

En el marco del paradigma del CMC, se ha desarrollado el modelo de ratas condicionadas con alta respuesta de congelamiento (RCAC) como un enfoque condicionado y longitudinal para el estudio de la ansiedad. Este modelo se basa en una crianza selectiva, donde los ejemplares se eligen según sus niveles de congelamiento condicionado durante el experimento de CMC, dando lugar a dos líneas: ratas con alta ansiedad rasgo (RCAC) y ratas con baja ansiedad rasgo (RCBC) (Cruz et al., 2024; León et al., 2020). Las ratas RCAC presentan comportamientos de ansiedad elevada y difusa en pruebas conductuales, lo que se asemeja a la preocupación excesiva del TAG. Asimismo, el alto congelamiento observado en RCAC ha sido interpretada como un análogo de la tensión muscular presente en el trastorno. El modelo también muestra sensibilidad farmacológica coherente con el TAG: ansiolíticos como las benzodiacepinas y fármacos serotoninérgicos reducen los síntomas en RCAC, pero no en aquellas RCBC. Además, los RCAC exhiben menor interacción social y niveles más elevados de corticosterona en comparación con los RCBC y el grupo control, lo que refuerza su validez como modelo experimental de ansiedad (Macêdo-Souza et al., 2020).

Modelos Murinos No Condicionados del Trastorno de Ansiedad Generalizada

Los modelos murinos no condicionados, que no requieren entrenamiento y presentan alta validez ecológica (Zhao et al., 2023), se utilizan para evaluar signos de ansiedad en roedores. Las pruebas conductuales utilizadas de mayor validez para la evaluación del TAG son: el laberinto elevado en cruz (LEC), el laberinto en T elevado (LTE), el campo abierto (CA), la prueba del tablero con agujeros y la caja claro-oscuro (Desingu et al., 2022; Himanshu et al., 2020).

El LEC ha sido utilizado como modelo de ansiedad de rasgo, durante más de dos décadas, cumpliendo con los tres tipos de validez (Walf & Frye, 2007). Consta de dos brazos cerrados con paredes y dos brazos abiertos con forma de cruz, elevado del suelo. De este modo, combina las preferencias naturales de los roedores con los espacios oscuros y la aversión a las áreas iluminadas o abiertas y elevadas (Lezak et al., 2017). Se suele medir el número total de entradas del roedor en los brazos abiertos y el

promedio de tiempo en ellos, lo cual indicaría un comportamiento no ansioso (Akash et al., 2024). Mientras que el LEC es útil para diferenciar entre el comportamiento ansioso y no ansioso del roedor, se ha evidenciado que no es una medida óptima de actividad motora como la locomoción o la hiperactividad, por lo cual se debería recurrir a otras pruebas para ver respuestas de congelamiento o hiperactividad (Himanshu et al., 2020). El LTE es una variante del LEC, en donde sólo hay 3 brazos, dos abiertos y uno cerrado, en forma de "T". La conducta de evitación e inhibición, la cual es la latencia que tarda el roedor en salir del brazo cerrado, comparte características con el TAG (Akash et al., 2024). El LTE ha sido confirmado como el modelo no condicionado más eficiente para la medición del TAG, ya que la respuesta producida es comparable con la ansiedad difusa característica del TAG. Este modelo presenta también una variante condicionada, en la que se expone al roedor al brazo abierto, el día anterior. La conducta de escape que produce la versión condicionada se asocia con signos de ansiedad fóbica, en contraste con la inhibición a salir del brazo cerrado, que se asociaría con ansiedad rasgo (Asth et al., 2012; Desingu et al., 2022; Luyten et al., 2011).

El CA consiste en una caja abierta donde los niveles de ansiedad se infieren a partir de la latencia para entrar y el tiempo pasado en el centro del cuadrado, dado que sería donde el roedor estaría más vulnerable a depredadores (Lezak et al., 2017). Por ende, la proporción de tiempo que el permanece en el centro y no en la periferia, disminuye con la alta ansiedad. Sin embargo, se la considera como más adecuada para medir el comportamiento exploratorio y la actividad locomotora (Himanshu et al., 2020). Por último, se han relacionado la prueba del tablero con agujeros y la caja claro – oscuro como instrumentos de medición válidos para el TAG. El primer ensayo consta de un campo con agujeros en el suelo, y la cantidad de veces que el animal mete la cabeza en los agujeros es inversamente proporcional al nivel de ansiedad. Se debe tener en cuenta que los resultados pueden verse alterados por factores como la iluminación, tamaño del tablero, sonidos u olores. El segundo ensayo se compone de una caja donde una mitad permanece a oscuras y la otra mitad iluminada. Se presta atención al tiempo que el roedor pasa en el área no iluminada, como parámetro confiable de medición de actividad ansiogena. No obstante, se ha indicado que las benzodiacepinas son los únicos fármacos que muestran resultados consistentes en esta prueba (Akash et al., 2024; Himanshu et al., 2020).

CONCLUSIÓN

El TAG se caracteriza por un estado persistente y excesivo de preocupación y ansiedad sobre actividades de la vida cotidiana, genera un impacto significativo como limitaciones funcionales y malestar significativo (Gkintoni & Ortiz, 2023; Mishra & Varma, 2023). En los modelos animales, se generan situaciones controladas que simulan contextos ansiogénos y permiten evaluar reacciones fisiológicas y conductuales (Steimer, 2011). Dichos

modelos resultan fundamentales para el estudio de mecanismos patológicos subyacentes y para el diseño y evaluación de tratamientos farmacológicos (Zhao et al., 2023). Es decir, permiten evaluar tratamientos potenciales que no podrían probarse en humanos. A mayor evidencia de los mecanismos patológicos implicados en el trastorno, más específico será el diseño de su tratamiento.

El diseño de los modelos, para garantizar mayor eficacia de los tratamientos, aún requiere mayor exploración y refinamiento. En primer lugar, el modelo RCAC reportó diferencias tanto en las condiciones basales como en las respuestas al estrés inducido, lo cual es un aspecto relevante que considerar en experimentos sobre estrés y ansiedad, y contribuye a entender la variabilidad en las poblaciones animales y humanas (Brandão et al., 2013). Esto implica que futuros modelos no deberían enfocarse exclusivamente en modelos genéticos o respuestas condicionadas de miedo, sino en la conjunción de estas variables a la par de la influencia de la vulnerabilidad individual, estrategias de afrontamiento y determinantes epigenéticos (Steimer, 2011). En segundo lugar, gran parte de los modelos animales han sido diseñados para descubrir los mecanismos neuroquímicos de determinados psicofármacos. Este enfoque farmacológico produce el riesgo de no cuestionar la validez del modelo, dado que responde a ese fármaco en específico (Ennaceur & Chazot, 2016). En tercer lugar, para futuros avances en este estudio, se requieren modelos longitudinales que permitan evaluar la evolución de los síntomas y la respuesta a tratamientos a largo plazo. Es fundamental ampliar el desarrollo y especificidad de estos modelos, para reflejar de manera más completa la complejidad del TAG. Se deben estandarizar y consensuar variables como el tiempo de exposición a las pruebas y condiciones del ambiente. Estas líneas futuras podrían contribuir a una mejor comprensión del trastorno y a la creación de terapias más efectivas y personalizadas.

Los modelos de animales son ampliamente criticados, ya que no es posible producir fidedignamente un trastorno psiquiátrico ni sus síntomas exactos, sino que se crean condiciones y conductas similares, equiparables entre especies (Bansal & Deshmukh, 2017; Steimer, 2011; Ennaceur & Chazot, 2016). Por ende, queda un largo camino por recorrer en cuanto a la precisión de los modelos animales existentes, para el diseño de tratamientos más eficaces. Se debe continuar perfeccionando la conceptualización del TAG, para poder realizar modelos murinos más precisos (Steimer, 2011).

BIBLIOGRAFÍA

- Akash, A., Rani, R., Singh, A. P., & Singh, A. P. (2024). Animals use to find anxiolytic activity: An updated review with advantage of each model. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 14(3). 210-217. <https://doi.org/10.22270/jddt.v14i3.6488>
- Alqurashi, G. K., Hindi, E. A., Zayed, M. A., Abd El-Aziz, G. S., Alturkistani, H. A., Ibrahim, R. F., Al-theptyani, M. A., Bakhlgi, R., Alzahrani, N. A., Ashraf, G. M., & Alghamdi, B. S. (2022). The impact of chronic unpredictable mild stress-induced depression on spatial, recognition and reference memory tasks in mice: Behavioral and histological study. *Behavioral Sciences*, 12(6). 166. <https://doi.org/10.3390-bs12060166>
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., text rev.). American Psychiatric Publishing.
- Asth, L., Lobão-Soares, B., André, E., Soares, V. D. P., & Gavioli, E. C. (2012). The elevated T-maze task as an animal model to simultaneously investigate the effects of drugs on long-term memory and anxiety in mice. *Brain Research Bulletin*, 87(6). 526-533. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2012.02.008>
- Bansal, P. K., & Deshmukh, R. (Eds.). (2017). *Animal models of neurological disorders*. Springer Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-5981-0>
- Brandão, M. L., Zanoveli, J. M., Ruiz-Martinez, R. C., Oliveira, L. C., & Landeira-Fernandez, J. (2008). Different patterns of freezing behavior organized in the periaqueductal gray of rats: Association with different types of anxiety. *Behavioural Brain Research*, 188(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.10.018>
- Brazilian Journal of Psychiatry, 41(4), 336-362. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0108>
- Cryan, J. F., & Holmes, A. (2005). The ascent of mouse: Advances in modelling human depression and anxiety. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(9), 775-790. <https://doi.org/10.1038/nrd1825>
- Cruz, A. P. M., Castro-Gomes, V., & Landeira-Fernandez, J. (2024). An animal model of trait anxiety: Carioca high freezing rats as a model of generalized anxiety disorder. *Personality Neuroscience*, 7(6). <https://doi.org/10.1017/pen.2023.6>
- d'Isa, R., & Abramson, C. I. (2023). The origin of the phrase comparative psychology: An historical overview. *Frontiers in Psychology*, 14, 1174115. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1174115>
- DeMartini, J., Patel, G., & Fancher, T. L. (2019). Generalized anxiety disorder. *Annals of Internal Medicine*, 170(7), ITC49-ITC64. <https://doi.org/10.7326/AITC201904020>
- Desingu, R., Sadasivam, B., Kalra, S. S., & Lakhawat, B. (2022). Animal models of anxiety: A review. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 12(1), 134. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20223368>
- Ennaceur, A., & Chazot, P. L. (2016). Preclinical animal anxiety research - flaws and prejudices. *Pharmacology Research & Perspectives*, 4(2), e00223. <https://doi.org/10.1002/prp2.223>

- Gáll, Z., Farkas, S., Albert, Á., Ferencz, E., Vancea, S., Urkon, M., & Kolcsár, M. (2020). Effects of chronic cannabidiol treatment in the rat chronic unpredictable mild stress model of depression. *Biomolecules*, 10(5), 801. <https://doi.org/10.3390/biom10050801>
- Gkintoni, E., & Ortiz, P. S. (2023). Neuropsychology of generalized anxiety disorder in clinical setting: A systematic evaluation. *Healthcare*, 11(17), 2446. <https://doi.org/10.3390/healthcare11172446>
- Goncalves Mo, Y., & Rodriguez De Behrends, M. (2015). Diferencias entre hombres y mujeres en la evaluación de la ansiedad en población Argentina. En *VII Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología, XXII Jornadas de Investigación, XI Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR*. Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires. <https://www.aacademica.org/000-015/935>
- Himanshu, Dharmila, Sarkar, D., & Nutan. (2020). A review of behavioral tests to evaluate different types of anxiety and anti-anxiety effects. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 18(3), 341-351. <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.3.341>
- León, L. A., Brandão, M. L., Cardenas, F. P., Parra, D., Krahe, T. E., Cruz, A. P. M., & Landeira-Fernandez, J. (2020). Distinct patterns of brain Fos expression in Carioca High- and Low-conditioned Freezing Rats. *PLOS ONE*, 15(7), e0236039. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236039>
- León, L. A., Gomes, V. C., Brandão, M. L., Rodrigues, C., Cárdenas, F. P., & Fernandez, J. L. (2013). Corticosterone plasma concentrations in Carioca High- and Low-conditioned freezing rats after a fear conditioned task. *Avances en Psicología Latinoamericana*, 31(1), 279-287.
- Lezak, K. R., Missig, G., & Carlezon Jr, W. A. (2017). Behavioral methods to study anxiety in rodents. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(2), 181-191. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/wcarlezon>
- Luyten, L., Vansteenwegen, D., Van Kuyck, K., Gabriëls, L., & Nuttin, B. (2011). Contextual conditioning in rats as an animal model for generalized anxiety disorder. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 11(2), 228-244. <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0021-6>
- Macêdo-Souza, C., Maisonnnette, S. S., Filgueiras, C. C., Landeira-Fernandez, J., & Krahe, T. E. (2020). Cued fear conditioning in Carioca High- and Low-conditioned freezing rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13, 285. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00285>
- Madonna, D., Delvecchio, G., Soares, J. C., & Brambilla, P. (2019). Structural and functional neuroimaging studies in generalized anxiety disorder: A systematic review.
- Maron, E., & Nutt, D. (2017). Biological markers of generalized anxiety disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(2), 147-158. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/dnutt>
- Mishra, A. K., & Varma, A. R. (2023). A comprehensive review of the generalized anxiety disorder. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.46115>
- Steimer, T. (2011). Animal models of anxiety disorders in rats and mice: Some conceptual issues. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13(4), 495-506. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.4/tsteimer>
- Strelakova, T., Liu, Y., Kiselev, D., Khairuddin, S., Chiu, J. L. Y., Lam, J., Chan, Y.-S., Pavlov, D., Proshin, A., Lesch, K.-P., Anthony, D. C., & Lim, L. W. (2022). Chronic mild stress paradigm as a rat model of depression: Facts, artifacts, and future perspectives. *Psychopharmacology*, 239(3), 663-693. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05982-w>
- Walf, A. A., & Frye, C. A. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols*, 2(2), 322-328. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.44>
- Zhao, H., Zhou, M., Liu, Y., Jiang, J., & Wang, Y. (2023). Recent advances in anxiety disorders: Focus on animal models and pathological mechanisms. *Animal Models and Experimental Medicine*, 6(6), 559-572. <https://doi.org/10.1002/ame2.12360>