

**Análisis de las Fluctuaciones Atencionales Dependientes
del Neurotransmisor Dopamina:
Un Estudio con Modelos Animales de Enfermedad de
Parkinson.**

Tesis Doctoral presentada por

Dña. María Inmaculada Márquez Noriego

para optar al grado de Doctora

Dirigida por el Doctor D. Juan Carlos López García

y la Doctora Dña. Estrella Díaz Argandoña

Laboratorio de Conducta Animal y Neurociencia

Departamento de Psicología Experimental

Facultad de Psicología

Universidad de Sevilla



Sevilla, 2019

Esta Tesis Doctoral ha sido posible gracias a la financiación de diferentes proyectos que a continuación se detallan:

“Implicación de las Proyecciones Corticoestriatales en el Control de Impulsos. Un Análisis Funcional Mediante las Variaciones de la Saliencia Predictiva/Incentiva de Estímulos” (PSI2015-65500)

“Análisis Experimental de los Bucles Corticoestriatales en la Expresión de Inhibición Latente” (PSI2012-32445)

Trabajo presentado como culminación de los estudios de *Doctorado en Psicología*, en la línea de *Aprendizaje, Neurociencia y Evolución*.

A mi abuelo Antonio, al que no he llegado a conocer, pero que de tantas historias que me contaron, puedo estar segura que estaría muy orgulloso.

A mi abuela María, la abuela de mi vida, te quiero y te echo mucho de menos. Gracias por inspirarme tantas veces y por enseñarme que esta vida hay que vivirla sin miedo a nada, con la cabeza bien alta y aprovechando cada segundo.

“La magia de librar batallas más allá de lo humanamente soportable se basa en lo mágico que resulta arriesgarlo todo por un sueño que nadie más alcanza a ver excepto tú”
Clint Eastwood, Million-Dollar Baby (2004)

“Tu trabajo va a llenar gran parte de tu vida, y la única forma de estar realmente satisfecho con él es hacer lo que creas que es un gran trabajo. Y la única manera de hacer un trabajo genial es amar lo que haces. Si no lo has encontrado, sigue buscando. No te detengas.”

Steve Jobs

*Me da vértigo el punto muerto
y la marcha atrás,
vivir en los atascos,
los frenos automáticos y el olor a gasoil.
Me angustia el cruce de miradas
la doble dirección de las palabras
y el obsceno guiñar de los semáforos.[...].
Me agobian las medianas,
las frases que están hechas,
los que nunca saludan y los malos profetas.
Me fatigan los dioses bajados del Olimpo
a conquistar la Tierra
y los necios de espíritu.
Me arruinan las prisas y las faltas de estilo,
el paso obligatorio, las tardes de domingo
y hasta la línea recta.
Me enervan los que no tienen dudas
y aquellos que se aferran
a sus ideales sobre los de cualquiera.
Me cansa tanto tráfico
y tanto sinsentido,
parado frente al mar mientras que el mundo gira.*

Francisco M. Ortega Palomares, fragmento de “Ideario”. Extremoduro – “Stanby”

Agradecimientos

Esta historia comienza en el año 2008. Yo, una niña de 17 años echando plazas en la Universidad... ¿plaza para qué? Elegí Psicología y elegí Jaén. Jaén, esa provincia desconocida de España, en las que para muchos solo hay olivos. Para mí Jaén fue el inicio de todo.

Hice la licenciatura en 4 años, 4 años de mucho trabajo. Nunca recibí una beca, así que aparte de estudiar, trabajaba. Y sí, por supuesto que se puede, con mucho sacrificio, pero se puede. A pesar de esto, no me perdí nada y eso fue gracias a mis grandes amigos. ¿Qué puedo decir de ellos? Que cada vez que nos juntamos es como si el tiempo no hubiera pasado, os quiero a todos muchísimo: Pablito, Jose y Pablo. Mamen, cuántas risas gracias a sus locuras. Elena, la persona con el corazón más grande que conozco. Y Titi, siempre ahí, para lo bueno y para lo malo. Siempre está su sonrisa, y espero que no se borre ningún día de su vida.

Quiero dedicarle unas palabras a Sergio, mi compañero de trabajo, pero sobretodo, mi amigo. Siempre que me acuerdo de él me sale una sonrisa. Tampoco quiero olvidar a los ingenieros más catastróficos del mundo: Kiwi, Chencho y Juanillo. Gracias también a Germán y a Virgi por los buenos momentos.

He tenido los mejores años de universidad que podría a tener gracias a ellos. Sin embargo, reconozco que más de una vez quise ponerles fin y dejar la carrera. Hasta que llegué al laboratorio de la Doctora Carmen Torres. A ella es a quien, en gran parte, le debo dar las gracias por estar hoy en este punto, porque es con ella con quien nació esta ilusión. Mi experiencia en el laboratorio fue inmejorable. Gracias a Marta, Rocío y Javi, la rata 52.

Acabé la carrera y accedí al Master de Estudios Avanzados en Cerebro y Conducta. En ese momento, año 2012, ya tenía 21 años, seguía siendo una niña, pero una niña con muchas ganas de aprender. Al mes de empezar el curso estaba buscando la manera de ponerme a trabajar en el laboratorio. Recuerdo que fui a hablar con el Doctor Manuel Portavella, y que después de una larga charla, me apuntó en una lista unos nombres que para mí eran desconocidos: Juan Carlos, Gonzalo, Juan Pedro y Estrella. Básicamente, el despacho que estaba más cerca era el de Juan Carlos. Cuál fue mi sorpresa que tras esa puerta me encontré a un hombre, “más del Sevilla que el escudo”, escuchando los *Rolling*. En ese momento supe que era él. Él era la persona que me iba a acompañar en este camino.

Juan Carlos para mi empezó siendo mi jefe, pero ganó otros títulos poco tiempo después. Realmente, durante este tiempo lo he considerado un compañero, un guía y un amigo. Con él he tenido momentos muy divertidos como cuando probábamos los programas en las cajas de Skinner y el error en la línea 23 en la que no había nada escrito. Aunque ha sido duro conmigo creo que me ha ayudado a madurar, y a saber enfrentarme a situaciones que me suponían un conflicto. De sus grandes enseñanzas me llevo que me obligó a aprender a decir que “no”. Siempre le estaré agradecida por dejarme el proyecto del Parkinson que ha sido mi mayor motivación. Se ha ganado mi cariño, mi respeto y siempre me acordaré de él esté donde esté.

Quiero detenerme en el proyecto del Parkinson para mencionar a dos personas muy especiales para mí. Primero, al Doctor Antonio Ayala. Antonio es simplemente una persona maravillosa. Siempre le estaré agradecida por abrirme las puertas de su laboratorio. Ha sido un verdadero placer haberle conocido. La segunda persona es al Doctor Mario Muñoz. Mario empezó siendo mi compañero de trabajo, él hablaba en ruso y yo en chino, uno farmacéutico y otra psicóloga, y después de 4 años de trabajo codo con codo, creo que él es más psicólogo que yo. Mario es la persona que cualquiera querría tener en su equipo. Siempre recordaré los días de operaciones, y nuestro posterior festejo. Gracias amigo por todo.

Siguiendo en el laboratorio, quiero dar las gracias a las personas que allí conocí, muy en especial a Paula, Juan Pedro, Manolo, Nati, Gabi, Almu, Annabel, Aaron, Juan José, Auxi, JC, Sergio y Mirian. A Lalo que es un fenómeno. A Laura, que fue mi apoyo en los últimos meses de vida de mi abuela, sin ella hubiera sido imposible mantener el ritmo de trabajo. Nunca tendré palabras para agradecerlo lo suficiente. No me puedo olvidar de María. Aunque el tiempo que pasó por el laboratorio como técnico no fue mucho dejó una gran huella. Siempre estuvo dispuesta a todo, la máquina de las perfusiones. A Paco, que me ayudó a inyectar mil veces. También agradecer a Espe los buenos ratos hemos pasado juntas. Para mí es imposible pensar en ella y no recordarla riéndose. Me llevo una gran compañera y una gran amiga.

Quiero dedicarle unas palabras muy especiales a Paola. Paola es la técnico del laboratorio, prácticamente es la persona que lo hace funcionar. Eficiente, inteligente, compañera, trabajadora, ... pero sobretodo, mi amiga. Solo puedo darle las gracias por todos los momentos que pasamos juntas. Agradecer su ayuda, preocupación e involucración en mis experimentos. Gracias por las palabras de ánimo. Gracias por los desayunos y las cervezas. Gracias por ser tan buena persona y por ayudarme a seguir siendo buena persona. Te quiero de corazón.

Por último, también quiero tenerle unas palabras a la Doctora Estrella Díaz. Con Estrella, sentada en su despacho he tenido momentos en los que me he sentido pérdida en un mundo que me sobrepasaba, pero también momentos en los que yo sentía que tenía el control. Ha conseguido que me vuelva autónoma y confiada en mis capacidades. Agradezco su esfuerzo y tiempo invertidos. Me resultaba de lo más divertido tener reuniones con ella, y lo más importante, a pesar de resolver dudas, me generaba más y me incitaba a seguir buscando. Nunca olvidaré los análisis de datos en los que terminábamos con ganas de tirar el ordenador a la basura. Tampoco olvidaré el rato de buscar en qué cuaderno estaban los datos de Inma, ni en que pen, ni en que carpeta. Me da un poco de miedo irme a donde quiera que me vaya, porque no sé qué voy a hacer sin ella. Gracias por dirigirme la tesis, gracias por ser tan buena conmigo y gracias por formar parte de mi vida.

En el año 2016 conseguí una beca de movilidad y tuve la oportunidad de viajar a Guadalajara, México. Iba por 3 meses, que se convirtieron en 6. Y me fue tan bien que dos años después realicé una segunda estancia allí mismo. México ha supuesto un antes y un después en mi vida. Me llevo grandes amigos de CEIC; muy en especial nombrar a Marisol y Kenneth, Pepe, Raúl, Aida, Zira, Mili, Concha, Paula, Yan, Diego, Astrid, Lorena, Ana, Maria Isabel, Felipe, Gisel, Mari Elena, Nataly, Alex, Eusebio... Agradecer también a los profesores que me dedicaron su tiempo y me invitaron a sus clases y reuniones, en especial, al Dr. Carlos Flores, al Dr. Carlos Torres, al Dr. Cristiano Valerio y al Dr. Héctor Martínez. Con mucho cariño, estoy muy agradecida al Dr. José Burgos por ayudarme a replantearme mis datos. Al Dr. Oscar Leal por considerarme parte del grupo. Al Dr. Mario Treviño, por su ayuda y por darme la oportunidad de conocer su laboratorio. Al Dr. Alejandro Segura, por ser una persona tan estupenda. Por último, quiero darle las gracias al Dr. Jonathan Buriticá. Jon me dio una gran acogida en su grupo de investigación y me trató siempre como una más. No tengo palabras para agradecer que haya confiado en mí y que haya apostado tan fuerte en este nuevo proyecto que nos espera. Sé que en México tengo un buen amigo.

Quiero dedicarle unas palabras a Jaime. Siento una gran admiración por él, por su forma de ser y por ser tan buen investigador. Es de esas personas que abre la boca para aportar. Para mí es un gran apoyo allá en México. Es genial llegar a un sitio, y conocer gente tan maravillosa. No me olvido de mis colegas de "Conti", muy en especial de Luis, Andrés y Pablo. Quiero recordar Denia, que nos dejó recientemente, allá donde estés, te llevamos en el corazón. También nombrar a Rodrigo y Nachito. Y por supuesto a mi roomie, Martha, espero volver a verla pronto y retomar nuestros ratitos de café y cervezas.

Durante estos años, he tenido la oportunidad de mostrar mi trabajo en diferentes congresos: Braga, Sevilla, Guadalajara, Puerto Vallarta, Oviedo, Ávila... Son algunas de las ciudades en las que estuve, y en cada una de ellas conocí a investigadores jóvenes maravillosos: Kike, Ana Kuhn, Sergio, Ana Merchán, Niklas, André, ... siempre es un placer juntarnos, aunque sea una vez al año.

Y, por último, en este recorrido por mi vida laboral, quiero agradecer al Dr. Guillermo Esber lo buena persona que es. Hablar con él es terapéutico porque hay que reírse a la fuerza. Agradecerle su confianza y su acogida en Nueva York durante mi corta visita. Gracias por querer que forme parte de su equipo. Me muero de ganas de poder trabajar en su laboratorio, y si llega el momento pienso disfrutarlo y aprovecharlo al máximo. Gracias por todos los consejos y por obligarme a pensar no solo en el trabajo sino en mí.

Hasta aquí llega el terreno de la gente que he conocido gracias a esta decisión que tome hace ya 10 años. Pero durante este tiempo otra gente ha estado conmigo. Mis amigos Chemita, Noelia, Manuel, Vero, Lorena, María Jesús, Miguel. Son la mejor medicina para desconectar y recordar que lo más importante es darse un lote de reír. Y a mis colegas con los que siempre es un placer tomarse una cerveza: Ordoñez, Angelito, Dante, Carlitos y Antoñita, Manolín y Ruth, Ramón, Piti, Cristian, Jorge, Tena y Carmen, Manuel y Ángeles, Javi y Amalia, Vero, Dani, Javi (el señor de los ratones), Rubén (mi compañero en las previas del Betis), Román, Rafa, ...

No puedo terminar estos agradecimientos sin mencionar a los que siempre están ahí toda la vida: mi familia. A mi hermana Blanca y a mi hermano Juan Carlos, que los quiero con locura y siempre van a poder contar conmigo para todo. A mi tío, Juan Antonio, a quien admiro y cada vez que pienso en él me motivo para seguir. Y a mis padres. Sin ellos, en realidad, todo lo que he escrito hasta ahora hubiera sido imposible. He sido y soy becaria de la casa Márquez-Noriego, ellos han sido mi Ministerio de Economía de Educación y Ciencia. Puedo presumir de unos padres ejemplares, volcados en sus hijos. Los tres hermanos hemos coincidido en la universidad a la vez, el esfuerzo que han hecho no tiene nombre y no, no tengo palabras para agradecerlo. Mi padre, Juan Carlos, es el hombre más bueno que conozco. La verdad es que, aunque cuando habla con sus amigos me defina como “la hija que trabaja con las ratas”, y no sepa muy bien de lo que trabajo (a veces ni yo lo sé), con su esfuerzo y su sacrificio en su trabajo lo ha hecho posible. Sé que me lleva en su corazón como yo lo llevo a él en el mío. Te quiero Papá. Y mi madre, María, es la mujer más fuerte que conozco. No tiene freno. Siempre lo ha dado todo por sus hijos, aunque estuviera agotada. No ha tenido una vida

fácil, pero es increíble como ella puede con todo. No sé si es apropiado decirlo así, pero “tiene unos cojones como una catedral de grande”. Gracias a los dos por pelear contra la vida para darnos lo mejor. Podéis estar tranquilos sabiendo que sois unos buenos padres. Acordarme, por supuesto de Daryl. Gracias por hacer mi vida más dulce y por hacerme tan feliz.

Quiero detenerme en una persona que ha sido clave, mi abuela María, a quien dedico esta tesis. Mi abuela, ha sido la única abuela que realmente he tenido, pero ha sido abuela por los que no estaban. Era una mujer fuerte, creo que eso va en la sangre de esta familia. Pero sobre todo era una mujer que era todo corazón. Recuerdo cuando era pequeña y todos los domingos que podíamos íbamos al pueblo a visitarla. Siempre nos estaba esperando, asomada en el umbral de la puerta. Recuerdo perfectamente el pasillo y el patio lleno de macetas, el sonido del arrastrar de sus zapatillas y lo buena que estaba su comida. Un mal día, sufrió un ictus, pero había algo más. Le detectaron Alzheimer. Esa maldita enfermedad fue acabando poco a poco con su vida. Creo que de los momentos más duros que he vivido fue cuando ya no recordaba nuestros nombres. Aun así, durante los 12 años de enfermedad siempre sacábamos momentos para hacerla reír, o para que ella nos hiciera llorar a todos. Ahora mismo tengo presente su cara cuando hacia como que no quería reírse, pero realmente no podía más. Aun con la enfermedad nos hizo vivir momentos inolvidables, nos hizo sentir una familia de verdad, y todos la echamos de menos. Te quiero abuela, te mando un besito en la nariz.

Por último, Diego, mi pareja, mi compañero, mi amigo, mi sostén y mi alegría. Mi vida ha cambiado mucho desde esa cerveza. Acababa de volver de México con las ideas muy claras: terminar la tesis y maletas. Pero no, no podía ser así de fácil, él tenía que desmontar mis planes. Hoy, después de dos años, le digo que gracias por mandar mis planes al garete. Gracias por devolverme la sonrisa. Gracias Diego por ser tan bueno conmigo, por dejarme formar parte de tu mundo, de tu maravillosa familia. Gracias por estar ahí cuando estoy triste y por aguantarme cuando estoy desesperada. Gracias por tus besos y tus abrazos. Te quiero y como dice la canción: *“Nos quedan muchos más regalos por abrir, monedas que al girar descubran un perfil, que empieza en celofán y acaba en eco”* (Los días raros, Vetusta Morla)

Terminar agradeciendo a todas mis ratas, las cuales hicieron posible este trabajo. Espero que su vida tenga sentido en la nuestra.

ÍNDICE

Agradecimientos	IX
Índice	XV
Índice de cuadros	XIX
Índice de figuras	XXI
Índice de tablas	XXIII
Abreviaturas	XXV
Resumen	XXVII
Abstract	XXIX
Capítulo 1. Introducción	31
Capítulo 2. Teorías Asociativas del Aprendizaje	37
2.1. Modelos Asociativos	
Modelo de Rescorla – Wagner (1972)	
Modelo de Mackintosh (1975)	
Modelo de Pearce – Hall (1980)	
Capítulo 3. Variaciones Atencionales al EC	49
3.1. Incremento en el procesamiento atencional	
3.1.1. Desbloqueo	
3.1.2. Prueba de condicionamiento serial. Protocolo de omisión de eventos (Wilson et al, 1992)	
3.2. Reducción de la atención durante el procesamiento al EC	
3.2.1. Bloqueo	
3.2.2. Inhibición Latente	

Capítulo 4. Bases Neurales subyacentes a las Variaciones Atencionales.	
Incrementos en el Procesamiento Atencional.	63
4.1. Estructuras anatómicas relacionadas con los procesos de incremento de la atención.	
4.2. Redes neurales e incrementos atencionales	
Capítulo 5. Bases Neurales subyacentes a las Variaciones Atencionales.	
Decrementos en el Procesamiento Atencional.	85
5.1. Estructuras implicadas en los procesos de reducción de la atención al EC.	
5.2. Sistemas implicados en los decrementos atencionales	
Capítulo 6. Objetivos	99
Capítulo 7. Método general	103
Capítulo 8. Protocolo experimental	115
8.1. Experimento 1	
8.1.1. Introducción	
8.1.2. Resultados	
8.1.3. Discusión	
Capítulo 9. Implicaciones de los Receptores D1 y D2 en las variaciones del Procesamiento Atencional	139
9.1. Introducción	
9.1.1. Experimento 2: efecto de los antagonistas D1 y D2 sobre la adquisición de la información en el procesamiento atencional.	
9.1.1.1. Resultados	

9.1.2. Experimento 3: efecto de los antagonistas de D1 y D2 sobre la recuperación de la información en el procesamiento atencional

9.1.2.1. Resultados

9.2. Discusión

Capítulo 10. Diferencias en el Deterioro Cognitivo en Tareas Atencionales en Modelos Animales de Enfermedad de Parkinson	177
10.1. Experimento 4	
10.1.1. Introducción	
10.1.2. Resultados	
10.1.3. Discusión	
Capítulo 11. Discusión	199
Capítulo 12. Conclusiones	209
Capítulo 13. Conclusions	213
Capítulo 14. Bibliografía	217

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1: EC y las respuestas de orientación	50 - 51
Cuadro 2: El sistema amigdalino-nigroestriatal y la capacidad para controlar las respuestas de orientación condicionada	75

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Tasa de respuestas para los grupos Consistentes e Inconsistentes durante las fases de expectativa y sorpresa (Exp 1a)	121
Figura 2: Razón de supresión para los grupos Consistente e Inconsistente (Exp 1a)	122
Figura 3: Tasa de respuestas para los grupos Consistentes e Inconsistentes durante las fases de expectativa y sorpresa (Exp 1b)	124
Figura 4: Razón de supresión para los grupos Consistente e Inconsistente (Exp 1b)	125
Figura 5: Tasa de respuestas para los grupos Consistentes, Inconsistentes y NPe durante las fases de expectativa y sorpresa (Exp 1c)	127
Figura 6: Razón de supresión para los grupos Consistente, Inconsistente y NPe (Exp 1c)	129
Figura 7: Tasa de respuestas para los grupos Consistentes e Inconsistentes durante las fases de expectativa y sorpresa en las condiciones Salino y Sulpiride (Exp 2a)	147
Figura 8: Razón de supresión para los grupos Consistente e Inconsistente en las condiciones Salino y Sulpiride durante la fase de test (Exp 2a)	149
Figura 9: Tasa de respuestas para los grupos Consistentes e Inconsistentes durante las fases de expectativa y sorpresa en las condiciones Salino y SCH (Exp 2b)	151
Figura 10: Razón de supresión para los grupos Consistente e Inconsistente en las condiciones Salino y SCH durante la fase de test (Exp 2b)	153

Figura 11: Tasa de respuestas para los grupos Consistentes, Inconsistentes y NPe durante las fases de expectativa y sorpresa (Exp 3a)	156
Figura 12: Razón de supresión para los grupos Consistente, Inconsistente y NPe en las condiciones Salino y Sulpiride durante la fase de test (Exp 3a)	158
Figura 13: Tasa de respuestas para los grupos Consistentes, Inconsistentes y NPe durante las fases de expectativa y sorpresa (Exp 3b)	160
Figura 14: Razón de supresión para los grupos Consistente, Inconsistente y NPe en las condiciones Salino y SCH durante la fase de test (Exp 3b)	162
Figura 15: Tasa de respuestas para los grupos Consistentes, Inconsistentes y NPe durante las fases de expectativa y sorpresa en las condiciones (A) Sham, (B) lesión 6OHDA y (C) lesión LPS (Exp 4)	183-185
Figura 16: Razón de supresión para los grupos Consistente, Inconsistente y NPe en las condiciones Sham, lesión 6OHDA y lesión LPS (Exp 4)	188
Figura 17: Inmunofluorescencia de TH, OX-6 y Hoeschst en SN mediante microscopia confocal (Exp 4)	189
Figura 18: Puntaje cuantitativo de células TH positivas en SN (Exp 4)	190
Figura 19: Puntaje cuantitativo de células positivas OX-6 en SN (Exp 4)	191

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Protocolo típico del fenómeno de desbloqueo (Dickinson et al, 1976)	53
Tabla 2: Diseño experimental del procedimiento de Wilson, Boumphrey y Pearce (1992)	55
Tabla 3: Protocolo típico para el estudio del fenómeno de bloqueo	58
Tabla 4: Protocolo típico ara el estudio del fenómeno de Inhibición Latente	60
Tabla 5: Resumen de la predicción de modelos asociativos clásicos a los fenómenos de aprendizaje	62
Tabla 6: Diseño experimental del procedimiento	107

ABREVIATURAS

Las abreviaturas que se enumeran a continuación se utilizarán a lo largo de esta tesis.

A	Asociabilidad
Λ	Asíntota del aprendizaje
6 – OHDA	6 – Hidroxidopamina
A _{gm}	Región Agranular medial
ATV	Área Tegmental Ventral
BIA	Amígdala Basolateral
BNST	Lecho de la Estría Terminal
CeA	Núcleo Central de la Amígdala
CP _{fm}	Córtex Prefrontal Medial
CPP	Córtex Parietal Posterior
DA	Dopamina
EC(s)	Estímulo(s) Condicionado(s)
EC L	Estímulo Condicionado Luz
EC T	Estímulo Condicionado Tono
Edl	Estriado Dorso – lateral
Edm	Estriado Dorso – medial
EI	Estímulo Incondicionado
EP	Enfermedad de Parkinson
GPe	Globo Pálido externo
GPI	Globo Pálido interno
IL	Inhibición Latente
LPS	Lipopolisacárido de endotoxina bacteriana
MeA	Núcleo medial de la Amígdala
NAc	Núcleo Accumbens
NPe	No Pre-exposición
P	Pellets
Pe	Pre-exposición
RC(s)	Respuesta(s) Condicionada(s)
RI	Respuesta Incondicionada
ROC	Respuesta de orientación condicionada
Si/Nbm	Sustancia Innominata/Núcleo Basal
SN	Susbtantia Nigra
SN _{pc}	Susbtantia Nigra Pars Compacta
SN _{pr}	Susbtantia Nigra Pars Reticulata

ST	Estría terminal
STN	Núcleo Subtalámico
Sub-v	Subiculum ventral
V	Fuerza asociativa total

Resumen

El objetivo general del presente trabajo fue analizar el papel de la dopamina en la modulación atencional de los procesos de aprendizaje asociativo. Para el desarrollo de este objetivo realizamos 3 series experimentales. La primera serie experimental (Experimentos 1a, 1b y 1c) desarrolló un procedimiento conductual que nos permitió el análisis de la modulación de los efectos de incremento y decremento atencional sobre el condicionamiento del miedo. Para ello realizamos una adaptación de la tarea de condicionamiento serial desarrollada por Wilson et al. (1992). Mediante ésta analizamos los efectos del número de ensayos de entrenamiento que nos permitiera optimizar la expresión de los efectos de incremento y reducción de atención sobre el condicionamiento. En la segunda serie experimental (Experimentos 2a, 2b, 3a y 3b) analizamos el papel que desempeña los receptores de dopamina tipo D1 y D2 en estos procesos moduladores. Para ello, mediante la aplicación sistémica de fármacos bloqueamos los receptores D1 (SCH-23390) y D2 (Sulpiride) en distintas fases del procedimiento experimental. Este hecho nos permitió analizar la implicación de estos receptores en los procesos de codificación (fase de sorpresa) y en los procesos de recuperación (fase de prueba) durante las variaciones en la atención a un estímulo condicionado. El objetivo de la tercera serie experimental fue establecer si los procesos atencionales implicados en la tarea descrita anteriormente están alterados en modelos animales de la enfermedad de Parkinson (EP). Con este objetivo analizamos si la lesión bilateral de Sustancia Nigra pars compacta (SNpc) 6OHDA y LPS alteraban los procesos de aprendizaje relacionados con de incremento/reducción atencional sobre el estímulo condicionado.

Los resultados mostraron una implicación diferencial de los receptores D1 y D2 sobre la modulación atencional del aprendizaje de condicionamiento. Concretamente, el bloqueo de los receptores D1 afectó a los procesos de incremento atencional durante la codificación y a los procesos de reducción atencional durante la fase de prueba. El bloqueo de los receptores D2 afectó a los procesos de incremento atencional tanto durante la codificación como la recuperación. En esta línea, los resultados obtenidos en los modelos animales de enfermedad de Parkinson mostraron un claro deterioro del efecto de facilitación del condicionamiento derivado de los incrementos atencionales.

Abstract

The aim of this thesis was to assess the role of dopamine in the attentional modulation of associative learning processes. To develop this aim we performed three different experimental approaches. Firstly, we assessed the modulation of increased and decreased attentional effects on the fear conditioning behaviour (Experiments 1a, 1b and 1c). We previously optimized the number of training trials to measure the expression of the attentional processing based on the serial conditioning task designed by Wilson et al. (1992). Secondly, we analysed the role of dopamine receptors in the modulation of attentional processes by selective inhibition of D1 and D2 receptors by SCH-23390 (D1 antagonist) and Sulpiride (D2 antagonist) in different phases of the experimental desing (Experiments 2a, 2b, 3a and 3b). These facts allowed us to analyse the role of these receptors in the adquisition processes (surprise phase) and in the recovery processes (test phase) during the variations in the attention to a conditioned stimulus. Finally, we determinated how the attentional processes described above could be involved in Parkinson's disease (PD) (Experiment 4). We used two different animal models of PD by bilateral intranigral injection of 6-OHDA (neurotoxic model) or LPS (inflammatory model), which induced a dopaminergic neurodegeneration in Substance Nigra pars compacta (SNpc). We assessed whether both models showed similar or different changes in the learning process by increasing and/or decreasing the attention on the conditioned stimulus.

Results showed that D1 and D2 receptors played different roles in the attentional modulation of conditioning learning. Specifically, D1 inhibition affected both attentional enhancement processes during coding phase (but not recovery) and decreased attentional processes during the test phase. However, D2 inhibition affected

to attentional enhancement processes during both coding and recovery phase. In this line, animal models of Parkinson's disease showed a clear deterioration of the conditioning facilitation effect derived from the attentional enhancement.

Capítulo 1. Introducción

En 1973b, Bunney, Walters, Roth y Aghajanian publicaron los primeros estudios electrofisiológicos realizados *in vivo* de las neuronas dopaminérgicas (DA) del cerebro medio. En su estudio, observaron las ráfagas de disparo de las neuronas DA en su mayoría situadas en la substantia nigra (SN) y en el área tegmental ventral (ATV) (Bunney et al., 1973 a, b). Desde entonces y hasta la actualidad, se ha estudiado la implicación de las neuronas DA mesencefálicas y la inervación al prosencéfalo en los procesos de aprendizaje. Las neuronas DA se distribuyen en cuatro grandes vías. La primera, la vía mesolímbica, conecta el ATV con el núcleo accumbens (NAc). La segunda vía, la vía mesocortical, proyecta neuronas DA desde el ATV hasta la corteza frontal. Estas dos vías son de especial importancia porque un desajuste de DA en alguna de ellas se ha relacionado con trastornos graves como la esquizofrenia. De hecho, Bunney et al. (1973b) mostraron ya en su trabajo que los receptores de DA funcionaban como dianas de los fármacos antipsicóticos. La tercera vía es la vía que conecta la SN con el núcleo estriado. Esta vía es especialmente importante porque un descenso de DA se ha descrito como el síntoma principal de la enfermedad de Parkinson (EP) (Zigmond y Hastings, 1998). Esta enfermedad se caracteriza por mostrar síntomas motores tales como rigidez, temblor o bradicinesia (Tolosa, Gaig, Santamaría y Compta, 2009; Tolosa y Pont-Sunyer 2011, Wu, Hallett y Chan, 2015). Además, numerosos estudios ponen de manifiesto que la EP lleva asociada diferentes déficits cognitivos tales como alteraciones en tareas atencionales, ejecutivas, de aprendizaje, emocionales y en tareas de memoria de trabajo (Cools, 2006; Luque-Moreno, Díaz y López, 2012). Por último, la vía tuberoinfundibular viaja desde hipotálamo (región tuberal) a hipocampo (núcleo arcuato). En este caso, la DA está implicada en el control de la secreción de prolactina en esta vía.

Actualmente sabemos que una anomalía en las vías dopaminérgicas, o en los receptores dopaminérgicos, puede implicar fallos en procesos tales como:

I. Motivación (Mirenowicz y Schultz, 1996; Robbins y Everitt, 1996; Wise, 2004), donde se incluyen dependencias de sustancias (Ostlund y Balleine, 2008; Robbins y Everitt, 2002; Robinson y Berridge, 1993); regulación de la recompensa (Berridge y Robinson, 1998; Koerber, Goodman, Barnes, y Grimm, 2013; Redgrave, Prescott, y Gurney, 1999; Taylor y Robbins, 1986); refuerzo (Nordquist et al., 2007; Schultz, 2006); atención, aprendizaje y memoria (Baunez y Robbins, 1999; Brozoski, Brown, Rosvold, y Goldman, 1979; Carli, Evendon, y Robbins, 1985; Díaz, Medellín, Sánchez, Vargas, y López, 2015; Ljungberg, Apicella, y Schultz, 1992; Ljungberg y Ungerstedt, 1976; Miller, Sanghera, y German, 1981; Nelson et al., 2011; Nelson, Thur y Cassaday, 2012; Salmon y Butters, 1995; Schultz, 1992; Schultz, Apicella, y Ljungberg, 1993).

II. Control del movimiento (Burns et al., 1983; Dunah et al., 2000; Gerfen, 2006; Koob, Riley, Smith y Robbins, 1978; McNeill, Brown, Rafols y Shoulson, 1988).

III. Procesamiento del dolor, modulación endocrina o plasticidad sináptica (Calabresi, Picconi, Tozzi y Di Filippo, 2007; Ingham, Hood, Taggart, y Arbuthnott, 1998); además, actualmente sabemos que una alteración a este nivel puede generar trastornos tales como la esquizofrenia, el trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del estado de ánimo o trastorno por hiperactividad, entre otros (O'Donnell, 2011; Vargas, Díaz, Portavella y López, 2016).

De especial interés ha sido, y es en la actualidad, la implicación de la DA en funciones cognitivas, entre las que destaca su relevancia en diferentes formas de

aprendizaje asociativo. Por ejemplo, imaginemos un animal en su entorno natural. De forma reiterada, cuando se acerca a una fuente de agua ésta se encuentra en un contexto con abundancia de vegetación. Es probable que en su próxima búsqueda, el animal prevea la existencia de dichas fuentes de agua dependiente de la vegetación de su entorno. El cerebro hace predicciones y compara los resultados que obtiene con los que espera obtener. La predicción está íntimamente relacionada con la probabilidad de que ocurra algo dentro de un tiempo concreto. Los animales, a través de una alta gama de posibilidades, pueden inferir la estructura de su entorno y formar asociaciones entre eventos (Fiorillo, Tobler, y Schultz, 2003). Schultz (2007) señala que las neuronas DA del cerebro medio son necesarias para la codificación del error de predicción de la recompensa (Schultz, Dayan y Montague, 1997). En este sentido, el error de predicción, dentro de las teorías del aprendizaje haría referencia a la discrepancia entre los resultados esperados y los obtenidos. Algunos modelos del aprendizaje asociativo (véase por ejemplo: Pearce y Hall, 1980; Rescorla y Wagner, 1972) exponen que la magnitud del error de predicción determinaría la cantidad aprendizaje para los estímulos condicionados (ECs) presentes en una situación. En los primeros ensayos, el error de predicción será elevado y ello determinará un incremento elevado del aprendizaje asociativo. A medida que avanza el aprendizaje, el reforzador se predice mejor, es decir, el error de predicción disminuye y con ello los posibles incrementos del aprendizaje. Gran cantidad de estudios han encontrado una similitud entre las propuestas teóricas y la actividad de las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio (Brozoski et al, 1979; Fiorillo et al., 2003; Mirenowicz y Schultz, 1996; Schult, 2007). Las neuronas de DA del cerebro medio se activan de manera uniforme por estímulos apetitivos condicionados o no condicionados, así como ante la entrega de un reforzador de manera imprevista. Por el contrario, los estímulos que predicen la llegada del estímulo incondicionado de carácter aversivo y la omisión de la

recompensa esperada deprime la actividad DA del cerebro medio. Estos estudios sugieren que las respuestas dopaminérgicas informan, entre otros, del error de predicción de la recompensa. El error de predicción es un concepto que adquiere gran importancia dentro de las teorías contemporáneas del aprendizaje. El modelo de Pearce y Hall (1980) propone que la atención es proporcional a la incertidumbre sobre los reforzadores, y dado que las neuronas dopaminérgicas se activan por la incertidumbre de la recompensa, la DA podría controlar una forma no selectiva de atención y facilitar el aprendizaje de estímulos y acciones predictivas (Fiorillo et al., 2003).

Para estudiar los procesos atencionales relacionados con la actividad DA del cerebro medio nuestro trabajo se ha centrado en las teorías asociativas que, a través de procesos controlados y automáticos, nos facilitarán un análisis operativo de las variaciones en este fenómeno.

Capítulo 2. Teorías Asociativas del Aprendizaje

El procesamiento de los cambios ambientales por parte de un organismo es totalmente necesario para su adaptación y supervivencia. El sistema atencional procesa los cambios, o no cambios, que se producen en el ambiente. El individuo es el encargado de responder a ellos, de tal manera que desarrollará una serie de patrones de comportamientos que permitirán invertir recursos atencionales hacia posibles estímulos relevantes biológicamente. El condicionamiento pavloviano presenta un marco óptimo para estudiar como los animales procesan estos eventos. En un experimento típico se presenta un EC, inicialmente neutro para un individuo, que es emparejado en repetidas ocasiones con un estímulo incondicionado (EI), que posee relevancia biológica. La correlación positiva del emparejamiento EC-EI, determina que el EC se convierta en un predictor del EI.

Los resultados de las asociaciones que se establecen mediante condicionamiento pavloviano han generado un amplio campo de estudios. Las teorías contemporáneas del aprendizaje intentan dar explicación a muchos de los fenómenos asociativos del aprendizaje. El modelo de Rescorla y Wagner (1972) fue una de las sistematizaciones más interesantes en relación a los procesos de aprendizaje pavloviano; y sirvió para el posterior desarrollo de otros modelos dentro de la Psicología del Aprendizaje.

2.1. Modelos asociativos.

Modelo de Rescorla-Wagner (1972)

El modelo de Rescorla-Wagner (1972) es uno de los modelos más influyentes dentro de la Psicología del Aprendizaje. El modelo se desarrolla a partir de los estudios que se realizaron en competición de señales. El modelo asume que el

emparejamiento entre un EC y un EI da lugar al desarrollo de una conexión asociativa entre las representaciones mentales de ambos estímulos. La capacidad del EC para activar la representación del EI (y por consiguiente, para provocar la respuesta condicionada) está determinada por la intensidad de la conexión EC-EI. La fuerza asociativa del EC alude a la intensidad o magnitud de dicha conexión.

Son dos los principios fundamentales del modelo. Por un lado, el concepto de “sorpresividad del EI”. Se considera que el individuo aprende cuando existe discrepancia entre lo que el individuo sabe y lo que el individuo recibe en ese ensayo (sorpresa). Las variaciones en la fuerza asociativa del EC vendrán determinadas por la magnitud de dicha discrepancia. Por lo tanto, el aprendizaje de un sujeto será mayor cuando esta diferencia, entre lo que espera y lo que obtiene, sea alta, es decir, cuando la aparición del EI sea sorpresiva. A medida que el aprendizaje progresa (la fuerza de la asociación es mayor), el valor de predicción del EC será mayor y la sorpresividad disminuye. Esto determina una curva de aprendizaje negativamente acelerada, en la que en los primeros ensayos de condicionamiento, los incrementos de la fuerza asociativa son altos y van disminuyendo a medida que avanzan los ensayos, dado que la discrepancia entre el EI predicho y el esperado disminuye (sorpresividad baja) , El segundo principio del modelo de Rescorla-Wagner (1972) afirma los estímulos presentes en un ensayo competirían entre ellos para ganar la máxima fuerza asociativa con respecto al EI. Las variaciones en la fuerza asociativa de un estímulo en un ensayo estarán determinadas por la discrepancia entre el nivel asintótico de fuerza asociativa y la suma de la fuerza asociativa de todos los estímulos que están presentes en el ensayo de condicionamiento concreto. Se asume que el procesamiento del EI es el eje fundamental que va dando lugar a las variaciones en el proceso de aprendizaje; mientras que el procesamiento del EC se mantiene constante. El modelo de Rescorla-

Wagner (1972) es especialmente preciso a la hora de explicar multitud de fenómenos conocidos como el ensombrecimiento, el bloqueo o el aprendizaje correlacional.

Aunque el modelo permite explicar muchos de los fenómenos de aprendizaje presenta también limitaciones. Así por ejemplo, en el procedimiento de la inhibición latente, el modelo predice que la exposición al EC antes del condicionamiento no debería afectar a su asociación posterior con el EI, dado que la saliencia del EC no cambia con la experiencia. Sin embargo, es un hecho que la asociabilidad de los estímulos varía con la experiencia y algunos modelos han incluido reglas específicas para explicar dichas variaciones (e.g., Mackintosh, 1975a; Pearce y Hall, 1980; Wagner, 1978;).

Modelo de Mackintosh (1975)

El modelo de Mackintosh (1975b) asume que el factor determinante del aprendizaje es la atención que el sujeto presta a los estímulos en una situación. En el modelo, la atención prestada a un estímulo es un determinante del valor asociabilidad del mismo. Además, se parte de dos suposiciones respecto a este parámetro: 1) que varía con la experiencia (recuérdese que en el modelo Rescorla-Wagner este parámetro era constante), es decir, que la probabilidad de atender a un estímulo incrementa si éste es relevante y disminuye si éste es irrelevante; 2) que los cambios asociativos que acontecen en el curso del condicionamiento son fundamentalmente debidos a variaciones en el procesamiento del EC, lo que implica cambios en su parámetro de asociabilidad.

Asumiendo que los sujetos aprenden a atender e ignorar los estímulos en la medida en que éstos predigan exitosamente el resultado en un ensayo, se plantea que el nivel de asociación dependerá de lo bien que el EC prediga sus consecuencias. El

valor asociabilidad de un EC, A, aumentará si es un mejor predictor de sus consecuencias (aumenta la probabilidad de ser atendido) que otros estímulos presentes en la situación; en caso de que A sea un peor predictor que otros estímulos presentes en la situación, su asociabilidad disminuirá. Esta última suposición marca una diferencia importante con respecto a la interpretación del modelo de Rescorla-Wagner. Mientras éstos mantienen que las variaciones en el condicionamiento surgen como consecuencia de cambios en el procesamiento del EI (hipótesis de fallo del reforzamiento); el modelo de Mackintosh basa su interpretación en las variaciones en la efectividad del EC.

El modelo de Mackintosh (1975) propone que existe una relación directa entre la asociabilidad de un EC y el aprendizaje que ocurre a partir de dicho EC, asumiendo que un EC obtendrá mayor atención cuanto mejor predictor del EI sea con respecto al resto de estímulos presentes. Por lo tanto, el sujeto dejará de atender a aquellos otros estímulos presentes porque serán irrelevantes. En otras palabras, atender a un estímulo u otro dependerá de qué estímulo sea mejor predictor; es decir, el condicionamiento, o la asociación EC-EI, dependerá de la atención dirigida a ese EC y de su cambio con la experiencia. Un EC sería un perfecto predictor cuando la fuerza asociativa esté próxima a la fuerza asociativa máxima del EI, siendo la fuerza asociativa del resto de estímulos relativamente inferior. La regla básica queda resumida en la idea simple de que a más atención mayor aprendizaje, a menor atención menor aprendizaje.

Aunque aparentemente la lógica que mantiene el modelo parece coherente, una serie de trabajos presentaron datos que quedaron fuera de la explicación del modelo de Mackintosh (1975). Posiblemente uno de los más destacados es el trabajo que realizaron Pearce y Hall (1979), en el que diseñaron un experimento que se componía de tres grupos de sujetos. En la primera fase, el primer grupo (T+) recibió la

presentación de un EC Tono seguido de una descarga eléctrica. El segundo grupo (T-) recibió la simple exposición al EC Tono. Por último, en el tercer grupo (L+) se emparejó el EC, en este caso una luz, y la descarga eléctrica. Todos los grupos de sujetos en la segunda fase experimental recibieron el EC Tono seguido de dos descargas eléctricas (T++). En los resultados se mostró que el condicionamiento del grupo T- fue más lento que el que se produjo en el grupo L+, fenómeno conocido como inhibición latente. Lo sorprendente de este experimento fue que el grupo T+ también se condicionó más lentamente que el grupo L+. Según el modelo de Mackintosh (1975) se esperaría que la experiencia que los sujetos tenían con el tono seguido de la descarga eléctrica hubiera facilitado el condicionamiento. Este hecho tendría como consecuencia aumentar más rápidamente el valor predictivo de T. Por tanto, este experimento presentó un serio problema para el principio básico del modelo de Mackintosh (1975) por el que la asociabilidad de un estímulo aumenta con el aprendizaje.

Modelo de Pearce y Hall (1980)

El modelo que plantean Pearce y Hall (1980) también es un modelo que se basa en la relevancia de los procesos atencionales para determinar la intensidad de la asociación EC-EI. Los principios que señalan estos autores son:

I. En primer lugar, el papel de la atención en el aprendizaje es considerado como fundamental, ya que el procesamiento atencional del EC cambia con la experiencia. Al igual que plantea el modelo de Mackintosh (1975), Pearce y Hall (1980) se basan en la atención dirigida al EC, siendo la atención dependiente de la capacidad predictiva del EC y del resto de estímulos presentes en la situación.

II. El segundo principio se basa en el concepto de asociabilidad. Al contrario de lo que plantea Mackintosh (1975) en su modelo, Pearce y Hall (1980) exponen que los cambios en la asociabilidad están inversamente relacionados con el poder predictivo de los estímulos en relación al resto de ECs presenten en una situación. Es decir, que habrá aprendizaje siempre que el EC no prediga completamente la aparición del EI. Así, los sujetos atenderán al EC sólo si sus consecuencias son imprevistas, por lo que la atención al EC se irá reduciendo a medida que aumente la asociación con el EI, ignorándose los estímulos que en el pasado hayan ido seguidos de consecuencias fijas.

Pearce y Hall (1980) proponen la existencia de un dispositivo de capacidad limitada para el procesamiento de la información tanto del EC como del EI. Los cambios en la asociabilidad dependerán de la capacidad de estos estímulos para acceder al procesador. Por un lado, el EI tendrá un acceso permanente al procesador de capacidad limitada, ya que señalan eventos biológicamente significativos para el sujeto, siendo reforzadores efectivos en todos los casos. Sin embargo, la entrada del EC al procesador central va a depender de su capacidad o poder predictivo. En este sentido, si el EC predice sus consecuencias ambientales o la llegada del EI, éste será mínimamente procesado. Por el contrario, los estímulos que sean pobres predictores o estímulos novedosos recibirán procesamiento activo teniendo acceso al procesador de capacidad limitada.

Desde las teorías de la atención (LaBerge, 1975; Schneider y Shiffrin, 1977; Shiffrin y Schneider, 1977), este planteamiento se define desde los conceptos de procesamiento controlado y procesamiento automático. Un procesamiento controlado se caracteriza por ser lento, serial, requerir esfuerzo y necesitar del mecanismo de capacidad limitada. Sería necesario para el procesamiento de un EC en el cual el aprendizaje está en curso o inconcluso. Por otro lado, tendríamos el procesamiento

automático, el cual presenta unas características totalmente opuestas: es rápido, se procesa en paralelo, necesita poco esfuerzo y se lleva a cabo sin la ayuda del procesador de capacidad limitada (Posner y Snyder, 1975; Shiffrin y Schneider, 1977; Schneider y Shiffrin, 1977). Este fenómeno se aprecia cuando el procesamiento del EC requiere poca carga atencional. Por lo tanto, el descenso de la asociabilidad del EC implicaría el paso de un procesamiento controlado a uno automático.

El modelo ha recibido un gran apoyo empírico de los experimentos que han estudiado el efecto del reforzamiento intermitente en el aprendizaje. Según el modelo, durante el reforzamiento intermitente, dado que el EC y el EI se relacionan según una secuencia inesperada de ensayos, el EC no puede convertirse en un predictor preciso del EI, por lo que en ese tipo de programas la asociabilidad, del EC permanecerá alta durante todo el experimento. Pearce, Kaye y Hall (1982) utilizando una técnica de supresión condicionada mostraron que tras el establecimiento de un condicionamiento para un tono con un programa de reforzamiento continuo (grupo 1) o parcial (grupo 3), el aprendizaje de la asociación entre dicho EC y un EI de mayor intensidad procedía más rápidamente en el grupo que había sido reforzado de forma intermitente en la primera fase. Los autores concluyeron que la mayor rapidez del condicionamiento del grupo 3 con respecto al grupo 1 se debía probablemente a que la asociabilidad, del tono tras el emparejamiento intermitente con el EI era más alta que tras el emparejamiento continuo, dado que con este último el tono se establecía como predictor preciso de la consecuencia.

Otro aspecto relevante de del modelo de Pearce y Hall (1980) es su análisis de la "respuesta de orientación" (RO) como una medida directa del grado de atención prestada al estímulo. Según el modelo, la RO estará inversamente relacionada con el poder predictivo de los estímulos presentes en los ensayos de condicionamiento. Los

buenos predictores recibirán pocas RO, siendo el nivel de esta respuesta alto para los malos predictores. Estas predicciones fueron demostradas en un experimento realizado por Kaye y Pearce (1984). Tras exponer a tres grupos de ratas a una luz sin consecuencia (pretest) se aplicó en una segunda fase un programa de condicionamiento continuo para el grupo 1, y un programa de reforzamiento parcial para el grupo 2. En el grupo 3, la luz fue presentada sin consecuencias. Los resultados mostraron que la RO disminuyó rápidamente en los grupos 1 y 3, y se mantuvo constante para el grupo de reforzamiento parcial (grupo 2), lo que sugiere que los animales prestan más atención a los estímulos que no predicen bien sus consecuencias.

Capítulo 3. Variaciones Atencionales al EC

Las teorías contemporáneas del aprendizaje postulan que los eventos (los procesos de condicionamiento) provocan cambios atencionales. Estos cambios en el procesamiento del EC pueden ser decrementales o incrementales, y las teorías de carácter atencional difieren entre sí para dar una explicación. Por ejemplo, Mackintosh (1975b) propone que un animal aprende a prestar atención a buenos predictores de refuerzo, y por el contrario, aprenden a ignorar predictores del refuerzo que son relativamente pobres. Es decir, prestar atención a señales útiles, y aprender a ignorar las que no lo son. Imaginemos a un pescador a la orilla de un embalse. Ha aprendido que si aparece una onda en el agua la posibilidad de que haya peces en la zona es alta. Sin embargo, si el agua está en calma, los peces se encontraran a mayor profundidad o simplemente no habrá animales cerca. Aunque esta teoría parece muy intuitiva, Pearce y Hall (1980) proponen la idea contraria. Para estos autores, cuando un EC ya no proporciona ningún tipo de información novedosa sobre los eventos que pueden ocurrir se produce una disminución gradual del procesamiento atencional. Y a la inversa, se producirá un incremento en el procesamiento atencional cuando las expectativas sobre los eventos futuros no se cumplen o cuando se presentan eventos importantes de manera impredecible. El hecho de poder desplazar recursos atencionales hacia señales desconocidas o de importancia para el comportamiento es muy adaptativo. A priori puede ser más ventajoso para un individuo incrementar su atención hacia un estímulo nuevo que ante claves que ya tiene bien establecidas. A partir de esta idea, Pearce y Hall (1980) propusieron una distinción entre dos tipos de procesamiento atencional del EC. El procesamiento automático del EC sería el responsable de la expresión de las RCs (y RI) a esas señales cuando el entrenamiento ha alcanzado altas cotas de asociabilidad. Es decir, el procesamiento automático se relaciona con la realización del comportamiento ya aprendido (ver Castillo, 2009; García, 1991; Posner y Snyder, 1975; Schneider, y Shiffrin, 1977; Shiffrin y Schneider, 1997; Styles, 2011). Por el contrario, el

procesamiento controlado del EC determinaría la medida en que una señal puede adquirir un nuevo aprendizaje (asociabilidad). Y a medida que se automatiza la respuesta, el procesamiento controlado de un EC se reduciría cada vez que el EC predice con precisión sus consecuencias (Holland, 1997; Holland y Gallagher, 1999).

En este capítulo nos centraremos en las variaciones en el procesamiento del EC (tanto incremento como decremento atencional) y en el siguiente capítulo en sus bases neurales. Iniciaremos nuestro estudio por los procedimientos que incrementan la atención para posteriormente centrarnos en los que provocan descensos (Tabla 5).

Cuadro 1: EC y las respuestas de orientación

Sin darnos cuenta en nuestro día a día encontramos situaciones que nos condicionan constantemente. Recuerdo de mi experiencia en México el sonido del camioncito de los helados pasando por debajo de la ventana de mi habitación. La primera vez que lo escuché fue algo novedoso y me asomé a mirar que ocurría en la calle. Con el paso de los días me convertí en clienta vip del señor heladero. Al punto que el día que no pasaba o que no coincidía ya no era tan buen día.

Holland (1977; 1984) comprobó con un procedimiento de condicionamiento pavloviano apetitivo en ratas, que los sujetos generaban dos tipos de respuestas durante la presentación del EC. Una de las RC está relacionada con el EI (orientación al comedero) y la otra RC está relacionada con el procesamiento del EC (orientación al estímulo) (Boakes, 1977).

Cuando la RC es generada por el EI, los ECs visuales o auditivos, provocan un comportamiento similar al provocado por la llegada del alimento (EI). La RC al comedero ocurre en el tramo posterior de la asociación EC-EI, muy cercana a la llegada del reforzador (Holland, 1980a, b). Este patrón de respuestas se caracteriza porque los sujetos permanecen relativamente inmóviles con la cabeza introducida en el comedero o hacen movimientos de cabeza dirigidos al él. Este comportamiento no depende de la modalidad de la señal y sí del tipo de EI utilizado. Por el contrario, la RC relacionada con el EC es dependiente del EC utilizado. Holland (1977; 1984) encontró que los EC visuales reforzados con comida provocaron el levantamiento de la rata sobre sus patas traseras, orientando su cabeza hacia la fuente de luz. Sin embargo, cuando utilizó un EC auditivo las ratas mostraron respuestas de sobresalto. En este sentido, cabe suponer que estas respuestas condicionadas dependieron de la naturaleza del EC, quedando poco afectadas por la naturaleza del EI. Esta pauta de comportamiento se suele dar en el primer tramo del intervalo entre la presentación del EC y la aparición del EI.

Cuadro 1: EC y las respuestas de orientación (continuación)

A las RC relacionadas con el EC se las denomina respuestas de orientación condicionada (ROC). La adquisición de la ROC depende de los eventos que sigan al EC presentado, es decir, de la relación EC-EI (Swan y Pearce, 1988). Supongamos que utilizamos un EC luz. Si presentamos este EC de forma reiterada a unos sujetos, sin consecuencias, es decir, seguido de nada, la Respuesta de Orientación se habitúa y declina. Así mismo, la presentación continua de un EI como alimento posterior a la aparición de la luz, también provocará una habituación de la ROC. Únicamente se produce un alto nivel de respuesta cuando el EC es seguido parcialmente por un EI, es decir, cuando la relación entre la aparición de la luz y el alimento es inconsistente o poco predecible. Según el modelo de Pearce y Hall (1980) los animales prestarán atención solo a aquellos estímulos cuyo aprendizaje es incompleto. Este patrón de comportamiento también ha sido ampliamente estudiado en palomas (Collins, Young, Davis y Pearce, 1983; Pearce y Collins, 1987, Pearce, Kaye y Collins, 1985). Por ejemplo, Collins y Pearce (1985) utilizaron dos grupos de palomas en una tarea de automoldeamiento (en este procedimiento las respuestas dirigidas al EC son consideradas ROC). El primer grupo siguió un patrón AB+ A-; donde A fue ocasionalmente seguido de B que era reforzado en el 100% de los ensayos, o seguido de nada. El segundo grupo de palomas se entrenó siguiendo un patrón AB+/- . Para este grupo A siempre iba seguido de B que estaba reforzado en el 50% de las ocasiones. Se encontró que el grupo entrenado en el patrón AB+ A- respondía a una mayor tasa ante A que el grupo entrenado en el patrón AB+/- . Aunque el reforzamiento parcial juegue un papel clave, no era el único factor responsable de esta ROC mayor. A en el primer grupo es un predictor inexacto de las consecuencias y eso provoca una ROC superior en este grupo. Utilizando tareas de condicionamiento serial también se ha encontrado este patrón en la respuesta de orientación en ratas (Kaye y Pearce, 1984; Pearce y Kaye, 1985, Pearce et al., 1982)

La orientación condicionada y no condicionada tiene un gran valor adaptativo. La necesidad de llevar a cabo una acción puede ser provocada tanto por eventos que son predecibles como por eventos totalmente novedosos.

3.1. Incrementos en el procesamiento atencional del EC.

La mejora en la asociabilidad del EC aparece cuando no se cumplen las expectativas sobre los eventos aprendidos. Al igual que se han realizado estudios de decremento atencional, también se han utilizado procedimientos que permiten estudiar los incrementos del procesamiento atencional del EC. En este caso vamos a analizar el fenómeno del desbloqueo y el uso de un protocolo creado por Wilson, Boumphrey y Pearce (1992). Este procedimiento que fue diseñado para el estudio de los incrementos atencionales cuando se omiten las expectativas del sujeto.

Desbloqueo

El desbloqueo es un fenómeno dentro de las teorías del aprendizaje que permite medir el incremento atencional (Dickinson, Hall y Mackintosh, 1976) (ver tabla 1). En la primera fase se presenta un EC (L) seguido de un EI de alta intensidad o valor (++). En la segunda fase, se presenta el EC L en compuesto con un estímulo novedoso (T) seguido del EI intenso en el grupo Control y de un EI de menor intensidad (+) en el grupo de Desbloqueo. Durante la Fase de prueba (Fase 3) se presenta el estímulo T y se mide el grado de condicionamiento. En el grupo Control, el condicionamiento del estímulo T es bajo (Efecto de Bloqueo) sin embargo, en el grupo de Desbloqueo se produce un condicionamiento fuerte al EC añadido (T). Esto ocurre siempre que a la introducción del nuevo EC le acompañe un cambio en el valor del EI. Es decir, la variación en el EI proporciona un cambio en la predicción del EC, y por lo tanto, se produce un incremento atencional al nuevo EC, permitiendo un mayor condicionamiento de este.

Tabla 1.

Protocolo típico para el estudio del fenómeno de desbloqueo (Dickinson et al. 1976)

	Fase 1	Fase 2	Fase 3
Gp. Control	L - EI ⁺⁺	LT - EI ⁺⁺	T
Gp. Desbloqueo	L - EI ⁺⁺	LT - EI ⁺	T

Nota: L=EC luz; T=EC tono; EI=Estimulo Incondicionado. Los guiones indican la relación serial. El signo + indica la intensidad del EI

Desde el modelo de Rescorla-Wagner (1972) no se puede explicar este fenómeno. Según este modelo, en la primera fase, el estímulo L tendría una fuerza asociativa de 2λ . En la siguiente fase, la reducción del número de descargas determinaría que el valor de λ se redujese a la mitad. Por ello, la sorpresividad adquiriría valores negativos y por tanto, el estímulo T tendría valores negativos de fuerza asociativa, es decir, se convertiría en un inhibidor condicionado. Este dato es opuesto a lo que experimentalmente ocurre, por lo que el modelo de Rescorla-Wagner (1972) no se ajusta con exactitud al fenómeno del desbloqueo.

El modelo de Mackintosh (1975b) se ajusta mejor al fenómeno de desbloqueo. El modelo propone una explicación del fenómeno partiendo de la idea del cambio en las condiciones del EI entre fases. Este hecho hará que se procese con mayor solidez el estímulo novedoso (EC: T), y que por lo tanto, la atención que reciba el EC aumentará considerablemente, ya que ahora se convertiría en mejor predictor del EI que el estímulo L.

Por otro lado, desde el modelo de Pearce y Hall (1980) se plantea que cuando el sujeto encuentra un EI que no es predicho eficazmente por los estímulos existentes, como ocurre en la Fase 2 del grupo de Desbloqueo, la discrepancia entre el valor asintótico de asociación y la fuerza asociativa de los estímulos presentes en la situación incrementa. Por ello, el modelo predice que el valor de asociabilidad del EC añadido aumenta y por lo tanto se facilita su procesamiento.

Prueba de condicionamiento serial: Protocolo de omisión de eventos esperados (Wilson et al. 1992)

Wilson et al. (1992) diseñaron un protocolo que controlaba la precisión que un EC débil (Luz) predijera la aparición de un EC fuerte (Tono), el cual se presentaba inmediatamente antes del EI. La omisión sorprendente de un evento esperado puede aumentar la atención a los estímulos que permanecen en dicha situación (Tabla 2). De este modo, se puede mejorar el aprendizaje posterior sobre dichos estímulos. Aunque el diseño experimental ha sido usado ampliamente para el estudio de la generación de la ROC (Kaye y Pearce, 1984; Pearce y Kaye, 1985; Pearce et al., 1982), la mayoría de los estudios acerca de las bases neuronales implicadas en los incrementos atencionales se han basado en este protocolo.

Tabla 2.

Diseño experimental del procedimiento de Wilson, Boumphrey y Pearce (1992).

Grupos	Fase 1	Fase 2	Fase 3
Consistente	L→T→Pellet;	L→T→Pellet;	L→ Pellet
	L→ T	L→ T	
Inconsistente	L→T→Pellet;	L→T→ Pellet;	L→ Pellet
	L→ T	L	

Nota: L = EC luz; T= EC tono; Pellet = EI. Las flechas indican la relación serial

Como muestra la tabla 2, en la Fase 1 todos los sujetos fueron expuestos a un programa de condicionamiento en serie en el que un EC1 (Luz) fue seguido de un EC2 (Tono) reforzados al final de la secuencia con pellets (EI) en el 50% de los ensayos. Es decir, la mitad de los ensayos siguieron la secuencia Luz-Tono-EI, y la otra mitad Luz-Tono-no EI. En todos los ensayos la relación Luz-Tono se estableció de manera consistente, por lo que el EC1 Luz debería predecir la aparición del EC2 Tono. Sin embargo, la RC que adquirieron los dos ECs fue diferente. Se esperaba que el EC Tono adquiriera una alta RC, ya que la relación temporal entre el tono y la comida fue muy reducida. En cambio, el EC Luz debería provocar una RC débil, dado que su relación temporal con el EI fue también baja. En la Fase 2, un grupo de sujetos (Grupo Consistente) continuó recibiendo el patrón establecido en la Fase 1 (EC1-EC2-EI / EC1-EC2-no EI). Un segundo grupo de sujetos (Grupo Inconsistente) mantuvo en el 50% de los ensayos con el patrón EC1-EC2-EI. En el resto de ensayos se presentó el EC1 en solitario, reemplazando la secuencia de la Fase 1 EC1-EC2-no EI. En el grupo

Inconsistente se modificó la validez predictiva del EC1 Luz, ya que ahora no predice con exactitud la llegada del EC2 Tono.

En la Fase 3, el EC1 Luz se emparejó directamente con el alimento (EI), de tal manera que se evaluó la atención de los sujetos. Los resultados encontrados por Wilson et al. (1992) mostraron que el grupo Inconsistente presentó una tasa de aprendizaje mayor en relación al grupo Consistente, y, por lo tanto, una facilitación del aprendizaje provocado en este caso por el aumento de la atención al EC1 en la fase previa.

Tal y como ocurre en el fenómeno de desbloqueo, el modelo de Rescorla-Wagner (1972) no se ajusta a los procesos en los que el valor del EI varía, por lo tanto, el modelo no puede predecir los resultados.

El modelo de Mackintosh (1975b) tampoco puede predecir los datos que presenta el protocolo de Wilson et al. (1992). En concreto, lo que vendría a decir el modelo es que en la primera fase el EC Tono era el estímulo predictor de la llegada del EI, por lo tanto, el sujeto prestaría mayor atención a este EC. Por otro lado, el EC luz recibiría poca atención, ya que fue un estímulo que no estuvo directamente asociado al EI. En la fase de cambio o fase 2, el EC Luz al presentarse en solitario, perdió aún más fuerza asociativa ya que se convirtió en un mal predictor de la llegada de alimento, por lo tanto, lo que esperamos según el modelo es que en fase 3 los sujetos mostrasen una tasa de aprendizaje más baja.

Por otro lado, el modelo de Pearce y Hall (1980) si se ajusta a los datos que Wilson et al. (1992) presentaron. De acuerdo con el modelo conforme el entrenamiento avanza, la luz predice de manera consistente la aparición del tono, por lo que su asociabilidad será baja al final del entrenamiento. El tono mantuvo una relación inconsistente con el alimento, ya que se presentó de forma parcial en la mitad de los

ensayos, por lo que la atención a este estímulo se mantuvo alta durante el entrenamiento. En la segunda fase, debido a la omisión del EC Tono y del EI en los ensayos en los que la Luz se presentó en solitario (Grupo Inconsistente), el EC luz se convirtió en un mal predictor de la llegada del Tono y por lo tanto, la atención a este EC y su capacidad para formar nuevos aprendizajes aumentó. En otras palabras, se produjo un incremento atencional de la Luz, pasando de un procesamiento automático a un procesamiento controlado del EC. En la fase 3 o fase de test, se produjo una facilitación del aprendizaje provocado, en este caso, por el aumento de la atención al EC Luz en la fase previa, lo que provocó una tasa de respuesta mayor.

3.2. Reducción de la atención durante el procesamiento al EC

Bloqueo

Fue Kamin (1968) el primero que observó el fenómeno de bloqueo (ver tabla 3). En su diseño introdujo dos grupos experimentales. El primer grupo, o grupo de bloqueo, recibió ensayos en los que se emparejó un EC Tono con una descarga eléctrica. En la segunda fase, presentó a los sujetos un compuesto EC (Tono)+EC (Luz) seguido de la descarga eléctrica. Por último, en la Fase 3 se midió el aprendizaje desarrollado ante el estímulo añadido en la Fase 2. El segundo grupo, o grupo control, no fue entrenado la fase 1, sino que directamente se presentó el compuesto de ECs seguidos de la descarga y se midió el aprendizaje de dicho procedimiento presentado el EC Luz en solitario en una fase de prueba (Fase 3).

Tabla 3.

Protocolo típico para el estudio del fenómeno de bloqueo.

	Fase 1	Fase 2	Fase 3
Grupo Bloqueo	T (+)	TL (+)	L?
Grupo Control		TL (+)	L?

Nota: T: Tono, L: Luz, (+): EI

Lo que Kamin (1968) encontró fue que el grupo de bloqueo presentó menor condicionamiento de miedo ante la Luz que el grupo control. Este autor planteó que en el grupo de Bloqueo no se produjo el aprendizaje ante la Luz porque aportaba información redundante con relación a la llegada de la descarga. En el grupo de bloqueo los sujetos aprendieron que el EC Tono predecía la llegada del EI en la primera fase. Cuando se introdujo el EC Luz en la segunda fase no se aportó ninguna información nueva a la predicción de la llegada del EI. Por lo tanto, el condicionamiento de miedo fue bajo. En comparación, el grupo control aprendió de la llegada de la descarga posterior a la presentación del conjunto de ECs, por lo que al presentarse el EC Luz en la última fase provocó mayor condicionamiento de miedo.

El modelo de Rescorla y Wagner (1972) es capaz de predecir de forma fiable el fenómeno de bloqueo. Cuando en el grupo de bloqueo se presentaron los ensayos T (+), el valor de fuerza asociativa del EC Tono se aproximó a la asíntota del aprendizaje. Por ello, cuando en la segunda fase se presenta el Tono en compuesto con la Luz, el valor de la sorpresividad será muy bajo por lo que el aprendizaje asociativo en esta fase será mínimo. En el grupo Control, no existe un condicionamiento previo a la presentación

del compuesto Tono+Luz y por ello partimos de valores de sorpresividad altos que permiten el desarrollo del condicionamiento de la Luz.

Según el modelo de Mackintosh (1975b), el caso del bloqueo queda explicado porque uno de los estímulos del compuesto (TL+) ya es un buen predictor del EI (T+). Por lo tanto, el estímulo L es un mal predictor y deja de procesarse, descendiendo la atención hacia éste rápidamente.

El modelo de Pearce y Hall (1980) también predice el fenómeno del bloqueo. En este caso queda explicado debido a que el pre-entrenamiento del estímulo T+ va a hacer que gane toda la fuerza asociativa, aproximándose a la asíntota. Al añadir el segundo EC del compuesto, TL+, la asociabilidad de este será cercana a 0, ya que no puede haber aprendizaje adicional, y por lo tanto, L no ganará fuerza asociativa a no ser que se produzca un cambio en el EI.

Inhibición latente

El fenómeno de Inhibición Latente (IL), descrito por Lubow y Moore (1959), se define como un retraso del condicionamiento a un EC que ha sido previamente presentado en ausencia de consecuencias (ver tabla 4). En el protocolo de IL, en el grupo pre-expuesto (Pe) los sujetos reciben una exposición inicial (fase 1) a un EC visual sin que aparezca un EI. Posteriormente, en la fase 2, dicho EC se empareja con un EI. La respuesta condicionada (RC) será más lenta hacia el EC que ha sido presentado con anterioridad en solitario en la fase 1 al compararlo con el grupo de no pre-exposición (NPe) que recibe directamente la presentación del EC L seguido del EI. La IL implica que la exposición inicial al EC reduce la asociabilidad de éste en una fase posterior, y

por lo tanto se produce un decremento del procesamiento atencional (Chamizo, 2006; De la Casa, 2002).

Tabla 4.

Protocolo típico para el estudio del fenómeno de IL

	Fase 1	Fase 2
Grupo Pe	L	L+
Grupo NPe		L+

Nota: L: EC Luz; (+): EI

Diferentes variables pueden influir en la IL. Entre ellas destacan el número de ensayos en la fase de Pe (De la casa y Lubow, 1995) y el cambio contextual en las diferentes fases del procedimiento. Este último consigue interrumpir la IL cuando la fase de adquisición y condicionamiento se dan en un contexto concreto y la fase de test en un contexto diferente (Quintero et al, 2011b). A su vez se ve facilitada (super inhibición latente) cuando entre fases se establece un periodo temporal alto con cambio de contexto (De la Casa y Lubow, 2000, 2002).

El fenómeno de IL queda fuera de una explicación por parte del modelo de Rescorla-Wagner (1972). Según el modelo, cuando presentamos el EC en solitario, éste adquiere una fuerza asociativa de 0. Al no presentarse nunca el EI, λ sería igual a 0, al igual que el aprendizaje previo ($V_A = 0$). Al no haber discrepancia entre lo aprendido previamente y lo aprendido en el ensayo actual, no hay aprendizaje. Por lo tanto, por más veces que presentemos el EC, la fuerza asociativa del EC será de 0. Cuando se empareje al estímulo nuevo en la fase de asociación con el EI, el aprendizaje será similar al del grupo no pre-expuesto previamente al futuro EC. Esta predicción no se ajusta a

los datos experimentales que ponen de manifiesto que la exposición previa a EC retrasa el condicionamiento de dicho EC.

El modelo de Mackintosh (1975b) si explica este fenómeno. El modelo parte de que la pre-exposición al EC en ausencia del EI produce un retraso en el condicionamiento debido a la reducción de la atención que el sujeto le presta al EC. Este hecho provocará que el EC tenga una baja asociabilidad. Según el modelo, la asociabilidad (α) de un estímulo pre-expuesto debe ser menor a la de uno no pre-expuesto y por lo tanto, el condicionamiento será más lento. En otras palabras, el sujeto necesitara más atención para considerar a este EC como predictor del EI.

En el caso del modelo de Pearce y Hall (1980) la IL quedaría explicada de la siguiente manera. Durante la fase de pre-exposición, el estímulo pre-expuesto se convierte en un perfecto predictor de la ausencia de consecuencias. Al presentar el EI en la segunda fase, el incremento en la fuerza asociativa será mínimo al inicio del condicionamiento. Esto provocará un retraso en el aprendizaje de la asociación EC-EI con respecto al grupo no pre-expuesto.

Es importante apuntar que las teorías hasta ahora descritas pertenecen, entre otras, al grupo de teorías encuadradas en las llamadas teorías del fallo en la adquisición. Estas teorías defienden que la formación de las asociaciones EC-EI se produce un fallo. Este fallo puede ser debido a la reducción de la asociabilidad del EC durante la preexposición (ver Frey y Sears, 1978; Lubow, Weiner, y Schnur, 1981; Mackintosh, 1975b; Moore y Stickney, 1980; Pearce y Hall, 1980; Schmajuk y DiCarlo, 1991; Wagner, 1976, 1978; Weiner, 1990); o bien, a la formación de una asociación EC-no consecuencia que posteriormente interferirá con el establecimiento de la asociación EC-EI (Revusky, 1971; Testa y Ternes, 1977; Weiner, 1990, 2003).

Existe otro grupo de teorías que se denominan teorías del fallo de la recuperación. Los principales representantes de estas teorías son Bouton (1993) y Miller y Schachtman (1985). En concreto, se basan en que la IL se debe a un fallo en la recuperación de la asociación EC-EI, que se habría establecido con normalidad a pesar de la preexposición del EC. La IL se produciría debido a un proceso de interferencia en la expresión de la asociación establecida durante el condicionamiento debido a la previa exposición en solitario del EC.

Tabla 5.

Predicción de los distintos fenómenos según los modelos clásicos del aprendizaje

	Modelo de Rescorla-Wagner	Modelo de Mackintosh	Modelo de Pearce-Hall
Desbloqueo	No	Si	Si
Wilson	No	No	Si
Bloqueo	Si	Si	Si
IL	No	Si	Si

Capítulo 4. Bases Neurales Subyacentes a las Variaciones Atencionales. Incrementos en el Procesamiento Atencional

Existen en la actualidad un gran número de trabajos que determinan las fluctuaciones atencionales al EC durante los procesos asociativos. Estos trabajos no sólo han analizado esta actividad a nivel funcional, sino que además han indicado con precisión posibles estructuras y sistemas encargados de su funcionamiento. En su gran mayoría implican áreas subcorticales y mesencefálicas, atribuyendo un rol central a la DA como neurotransmisor necesario, aunque no suficiente, en su desarrollo. En el presente apartado analizaremos las estructuras implicadas en los procesos de incremento y decremento de la respuesta atencional al EC.

4.1. Estructuras anatómicas relacionadas con los procesos de incremento de la atención.

Sistema amigdalino

El complejo amigdalino es una estructura situada en la profundidad del lóbulo temporal. Este conjunto de estructuras se caracteriza por su papel central en el procesamiento de estímulos biológicamente relevantes para generar comportamientos o respuestas emocionales adaptativas. Uno de los primeros estudios fue realizado por Weiskantz en 1956. Encontró que tras la ablación bilateral de la amígdala los monos manifestaban un déficit en la respuesta emocional. En concreto, ante la presentación de estímulos peligrosos los sujetos no presentaban respuestas esperables de miedo. Estudios de estimulación eléctrica en la amígdala han mostrado que los sujetos manifiestan comportamientos conductuales y autonómicos de defensa (Kellett y Kokkinidis, 2004; Sui et al., 2014).

El complejo amigdalino está compuesto por una gran cantidad de subnúcleos (Janak y Tye, 2015). Estos núcleos se pueden dividir en dos grandes estructuras: los

núcleos corticales y los núcleos subcorticales. Los núcleos corticales abarcan la división basolateral del complejo amigdalino y la vía amigdalo-hipocampal. La división basolateral a su vez se compone de los núcleos laterales, el núcleo basolateral (BIA) y el núcleo basomedial (Swanson y Petrovich, 1998). La mayoría de neuronas en esta zona de la amígdala son piramidales y con frecuencia glutamatérgicas; sin embargo, existe un conjunto reducido de neuronas que actúan como interneuronas gabaérgicas (Olucha-Bordonau, Fortes-Marco, Otero-García, Lanuza, Martínez-García, 2015). La BIA proyecta hacia la parte ventromedial del caudado-putamen (French y Totterdell, 2003). Además, Sripanidkulchai, Sripanidkulchai y Wyss (1984) encontraron proyecciones desde la BIA hacia la neocorteza en roedores. En concreto, encontraron que la BIA envía eferencias a corteza cingulada anterior, corteza motora primaria y corteza gustativa. Las proyecciones se caracterizan por su gran extensión y por estar topográficamente organizadas. Las proyecciones hacia la BIA comprenden neuronas colinérgicas y no colinérgicas ubicadas en el pálido ventral a través de la *substantia innominata* (SI), globo pálido y áreas peripalidales (Carlsen y Heimer, 1986). Además, existen una conexión recíproca entre el núcleo talámico dorsomedial y la BIA (McDonald, 1987; van Vulpen y Verwer, 1989).

Los núcleos subcorticales abarcan a los núcleos central (CeA) y medial de la amígdala (MeA). Estos núcleos muestran una gran cantidad de células GABAérgicas. Existen tres tractos o vías conectados a los núcleos subcorticales de la amígdala. Estos son: la estría terminal (ST), el *ansa peduncularis* y la parte posterior de la comisura anterior (Mehler, 1980). En conjunto, estos núcleos y los tractos que forman las vías de salida y entrada de la información comprenden lo que se conoce como amígdala extendida (Sun, Yi, Cassell, 1994). La ST conecta la amígdala con el hipotálamo y el tronco encefálico (Aggleton, Burton y Passingham, 1980; de Olmos e Ingram, 1972).

El conjunto de células que rodean a la ST se denomina núcleo del lecho de la estría terminal (BNST). El ansa peduncularis conecta la amígdala con la SI (Grove, 1988). Por último, a través de la parte posterior de la comisura anterior la amígdala se conecta con el hemisferio contralateral temporal (Aggleton et al., 1980). La primera evidencia de esto la mostraron Whitlock y Nauta (1956). Los resultados de su estudio mostraron que se producía degeneración en los núcleos laterales y basales de la amígdala cuando se lesionaban el giro temporal anterior e inferior. Posteriormente, Nauta (1993) encontró que las lesiones en el complejo amigdaloides provocaron degeneración en el neocórtex temporal. Los estudios realizados en gatos y en ratas apoyan esta distribución de proyección amigdalocorticales (Fox, 1940; Kretzschmar y Price, 1978, Llamas, Avenda, Reinoso-Suarez, 1985). Además, existen proyecciones a las áreas corticales de cada modalidad sensorial, lo que convierte a la amígdala en un centro modulador de señales (Amaral y Price, 1984).

En los últimos tiempos se le ha atribuido gran relevancia al considerarse una estructura clave en las formas más simples de aprendizaje asociativo. Una de las estructuras más estudiadas del complejo amigdalino ha sido el CeA. Los outputs del CeA proyectan sobre hipotálamo y sobre varias regiones del tronco cerebral, como, por ejemplo, sistemas somatomotores en la formación reticular y áreas autónomas (Olucha-Bordonau et al., 2015). Estos outputs incluyen los núcleos parabranciales, el cerebro medio y la sustancia gris, el núcleo motor dorsal del vago y el núcleo del tracto solitario. Estos núcleos mantienen conexiones recíprocamente. Los sistemas ascendentes también reciben información del CeA, incluidos los sistemas monoaminérgicos (NE, DA y 5-HT), el área tegmental ponto-encefálica, donde se localizan las neuronas colinérgicas del tronco y el cerebro anterior basal que inerva la corteza. Los estudios anatómicos recientes sugieren que el CeA, BNST lateral y SI

están interconectados de forma intrínseca no proyectándose fuera de la amígdala extendida (Ottersen, 1982). Esta interconexión es gabaérgica (Sun y Cassell, 1993; Sun et al., 1994). Estos sistemas tienen funciones de activación, vigilancia y atención (Gallagher y Holland, 1994). Alheid y Heimer (1988) observaron que el CeA forma parte de las vías mencionadas y está conectada a una serie de regiones que se extienden rostralmente a través del cerebro anterior basal (Groves, 1988; Price y Amaral, 1981; Russchen, Baskt, Amaral y Price, 1985). La consideración de que CeA forme parte del sistema del prosencéfalo basal incluye las proyecciones a los circuitos cerebrales donde se organizan los reflejos de orientación. Además, formaría parte del sistema que proyecta sobre estructuras corticales, que juegan un rol importante en la regulación de los procesos atencionales. Es por esto que el CeA y sus proyecciones juegan un papel principal en funciones como la adquisición del condicionamiento pavloviano de defensa (sobresalto y respuestas autónomas condicionadas como el parpadeo), la adquisición del miedo condicionado (freezing y frecuencia cardíaca) y en la importancia emocional de los eventos aversivos con estímulos condicionados relevantes.

Por último, existe una fuerte conexión entre el CeA y SNpc (Gonzales y Chesselet, 1990; Hasue y Shammah-Lagado, 2002). Lee et al. (2005) observaron un incremento en la expresión de c-fos en el CeA medial, pero no en el CeA lateral, cuando las ratas recibían emparejamientos EC-EI. Estas neuronas del CeA medial proyectaban directamente a SNpc (Bunney y Aghajanian, 1976; Hopkins y Holstege, 1978; Kelley, Domesick y Nauta, 1982; Krettek y Price, 1978; Lee et al., 2005, Price y Amaral, 1981; Wallace, Magnuson, Gray, 1989). A su vez la SNpc envía una fuerte proyección DA al CeA (Beckstead, Domesick y Nauta, 1979; Fallon y Moore, 1978). Por lo tanto, existe una conexión bidireccional entre ambas estructuras. Por un lado, la

proyección desde el CeA hacia la SNpc que es gabaérgica; por otro, la proyección contraria, desde SNpc hacia CeA que en este caso es dopaminérgica (Gonzales y Chesselet, 1990; Swanson, 1982).

Substantia Nigra

La SN es un núcleo mesencefálico que forma parte de los ganglios basales. Está compuesta por tres subregiones, la *pars compacta*, *reticulata* y *lateralis* (ver Tepper, 2010). El principal input que llega a SN se genera en el *neostriatum* y termina de manera topográficamente organizada en las tres subregiones de la SN (Beckstead et al., 1979; Gerfen, 1985; Royce y Laine, 1984; Szabo, 1970). Los inputs no estriatales incluyen aferencias del globo pálido, el núcleo subtalámico, el hipotálamo, los núcleos del rafe y el núcleo tegmentopedunculopontino (Beckstead y Frankfurter, 1982; Parent, 1986). Gonzales y Chesselet (1990) hallaron la existencia de terminales de neuronas del CeA en mayor medida en las áreas de la SNpc medial y lateral, así como en la SN *pars lateralis* en menor medida. Sin embargo, la SNpr no recibe proyección desde el CeA. Aunque entre las principales funciones de la SN destaca el control del movimiento, esta conexión entre la amígdala y la SN parece desempeñar un importante rol en la integración de los componentes emocionales y motores de la conducta (Hasue y Shammah- Lagnado, 2002).

La SNpc es una estructura de densidad neuronal superior a la de la SNpr y la mayor parte de estas neuronas utilizan la DA como neurotransmisor (Gerfen, 2006; Gerfen y Bolam, 2010) La SNpc recibe proyecciones aferentes similares a las que acoge la SNpr (Gerfen, 2006; Gerfen y Bolam, 2010). La mayor parte de proyecciones que llegan a la SNpc proviene de estriado, CeA y habernula lateral (Kelley et al., 1982). Además recibe inervación del globo pálido lateral, si bien esta proyección es

menor que la que esta estructura envía a la SNpr (Cebrian, Parent y Prensa, 2007). La SN a su vez envía proyecciones DA a la SI y al núcleo basal (SI/nBM). Sin embargo, la proyección principal de SN es la proyección DA al estriado (Szabo, 1962; 1967, 1980a, b). Esta vía se organiza topográficamente. La porción dorso-lateral del cuerpo estriado (Edl en roedores) recibe proyecciones desde SNpc lateral, que a su vez recibe el input desde el CeA.

Ganglios Basales

En 1980 se creó el primer modelo funcional de la arquitectura de los ganglios basales. Según este modelo los inputs corticales entran en los ganglios basales a través del cuerpo estriado. Por otro lado, los núcleos destinados a la salida de la información son el globo pálido interno (GPi) y la SNpr (Royce y Laine, 1984; Szabo, 1972). La actividad de las neuronas de proyección estriatales o neuronas de espinas medias se transmite hacia los núcleos de salida de la información a través de dos vías. La vía directa, que se caracteriza por ser una proyección monosináptica gabaérgica. Y la vía indirecta, que es una vía polisináptica que tiene relevo en el globo pálido externo (GPe) y en el núcleo subtalámico (STN). El output gabaérgico de los núcleos de salida (GPi y SNpr) se proyecta hasta estructuras específicas del tálamo y del tronco encefálico. Esta señal es de carácter inhibitor tónico. El input DA desde la SNpc modula la transmisión cortico-estriatal, la cual ejerce un doble efecto sobre las neuronas de salida del estriado. En concreto, las neuronas de la vía directa, que se caracterizan por co-expresar receptores DA D1, sustancia P y dinorfina, son estimuladas por DA. Por otro lado, las neuronas que forman la vía indirecta que co-expresan los receptores D2 y encefalina, son inhibidas por la DA (Emson, Waldvogel, Faull, 2010; Gerfen y Bolam, 2010; Redgrave et al., 2010).

Aunque este sistema de organización de los ganglios basales sigue siendo válido, los estudios recientes han permitido hacer ciertas modificaciones en él. Por ejemplo, actualmente sabemos que dentro de la vía directa, las fibras colaterales de los núcleos de salida terminan, aunque de forma escasa, en el GPe. Además, la vía indirecta recibe una proyección desde el STN. Esta estructura funciona a modo de output de los ganglios basales, recibiendo aferencias corticales y subcorticales. El GPe se proyecta a la STN y al GPi/SNpr, y a las neuronas DA de la vía nigroestriada a través de ramificaciones colaterales (Redgrave et al., 2010).

El cuerpo estriado tiene una alta organización topográfica. Está formado por una porción dorsal o neostriado, y una región ventral denominada NAc (Cebrian et al., 2007; Fudge y Haber, 2002; Groenewegen, Becket y Lohman, 1980; Groenewegen, Room, Witter, Lobman, 1982; Groenewege y Russchen, 1984). El estriado dorsal en primates está formado a su vez por dos núcleos: el caudado y el putamen. Ambos están separados por la cápsula interna, aunque en el tercio anterior quedan unidos por puentes de tejido estriatal (Goldman-Rakic, 1982; Graybiel y Ragsdale, 1978; Graybiel, Ragsdale y Moon Edley, 1979). En roedores, el núcleo caudado y el putamen evolutivamente aún no se han diferenciado en dos estructuras, y ambas forman un único núcleo denominado caudado-putamen. Existen diferencias en la funcionalidad de dichas estructuras debido a sus conexiones con la corteza (Veening, Cornelissen y Lieven, 1980). El caudado, o estriado dorso-medial (Edm), recibe gran parte de la información de cortezas asociativas de los lóbulos parietal, frontal y temporal; por el contrario, el putamen (Edl) es considerado como el componente sensoriomotor del estriado, ya que recibe fibras de las cortezas motora primaria y somatosensorial (Alloway, Lou, Nwabueze-Ogbo, Chakrabarti, 2006; Gerfen, 1985, 1992; Kelley et al., 1982a; Nambu, 2011; Nambu, Kaneda, Tokuno, Takada, 2002;

Parent, 1990). De tal manera que, el putamen posterior cumple un papel en las funciones sensoriomotoras, el caudado y putamen anterior en las funciones asociativas y el estriado ventral (límbico) en funciones motivacionales y emocionales (Yin, Ostlund y Balleine, 2008).

La proyección DA mesencefálica en el cerebro de los mamíferos desempeña un importante papel en la integración sensoriomotora. La actividad DA dentro del estriado dorso-lateral y medial es importante para la orientación a estímulos somatosensoriales. Si bien es cierto que a mayor volumen de depleción de la DA en el caudado y putamen mayor deterioro sensoriomotor sufren los sujetos, se ha encontrado que la capacidad de las ratas para orientarse a un estímulo somatosensorial depende más de la integridad del Edl (Baunez y Robbins, 1999). Además, Fairley y Marshall (1986) encontraron que la administración de sustancias que afectan a los receptores de D2 provocaba alteraciones en la orientación. Es de destacar que dentro del estriado dorsal se encuentran diferencias en cuanto al número de receptores D2. En concreto, la cantidad de estos receptores es mucho mayor en el Edl. No es de extrañar entonces que un mayor daño en esta parte de la estructura provoque un mayor deterioro de la función de orientación. Ljungberg y Ungerstedt (1976) encontraron que un daño unilateral en el sistema DA nigroestriatal provocó un déficit en la orientación a estímulos que se presentaban contralateralmente al lugar de lesión.

Substantia innominata/ Núcleo Basal

Como se ha descrito previamente, los núcleos subcorticales de la amígdala, CeA y MeA se conectan con tres vías: la estría terminal, el *ansa peduncularis* y la parte posterior de la comisura anterior (Sun et al., 1994). El *ansa peduncularis* conecta la amígdala con la SI, más concretamente a la parte dorsal de SI/nBM. Además del

input gabaérgico del CeA, la SI/nBM recibe aferencias de la BIA, estriado y varias porciones caudolaterales del hipotálamo lateral y estructuras del tallo cerebral. La zona más ventral de la SI/nBM recibe proyecciones de la parte medial del núcleo del lecho de la estría terminal, MeA e hipotálamo entre otros (Grove, 1988). Además, recibe una proyección DA desde SN (Hasue y Shammah-Lagnado, 2002).

Las neuronas colinérgicas de la SI/nBM se proyectan hacia corteza cerebral. Concretamente, el córtex parietal posterior (CPP) recibe inputs principalmente desde la SI/nBM. Las neuronas colinérgicas que inervan el CPP de primates se encuentran en el núcleo basal de Meynert, el equivalente en primates al SI/nBM en roedores (Bucci, 2009; Bucci, Conley y Gallagher, 1999). El input colinérgico al CPP desempeña un papel importante en el procesamiento de estímulos relevantes para la conducta de un sujeto (Pang, Williams, Egeth y Olton, 1993; Voytko, 1996; Voytko et al., 1994).

Córtex Parietal Posterior

El CPP es una región situada entre las áreas somatosensorial y visual de la corteza. El CPP de los primates tiene conexiones recíprocas con los núcleos pulvinar y lateral posterior del tálamo, y conexiones específicas con las cortezas sensoriales, límbicas y de asociación frontales (Cavada y Goldman-Rakic, 1989). Al igual que en primates, los roedores presentan una región homóloga al CPP (Reep, Chandler, King y Corwin, 1994; Torrealba y Valdes, 2008). El input talámico que recibe el CPP parte de los núcleos dorsal y lateral posterior del tálamo (homólogo al núcleo pulvinar en los primates), así como del núcleo posterior del tálamo (Chandler, King, Corwin, 1992). Las conexiones talámicas del CPP en roedores son ipsilaterales, al igual que ocurre en los primates (Bucci et al., 1999).

El CPP juega un papel importante en los procesos de regulación atencional (Licata et al., 2017; Shomstein, 2012). Las lesiones en estas zonas provocan efectos sobre el tiempo de reacción en tareas espaciales y en la capacidad para modular su atención en paradigmas asociativos. En humanos, el daño en el CPP provoca negligencia contralateral. Además, presentar un daño en el CPP es característico en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. La liberación de acetilcolina en el neocortex es necesaria para regular los cambios inducidos por sorpresa.

Las conexiones corticales de la CPP se limitan en gran medida a las áreas sensoriales y motoras somáticas. Estas conectan a las áreas orbitales ventrolateral y medial, la corteza agranular medial, porciones de áreas sensoriales somáticas, áreas visuales secundarias, auditivas y la corteza retroesplenial (Reep et al., 1994). En concreto, la corteza agranular es una región que recibe una importante proyección desde CPP. Esta proyección, más la que recibe desde Edl convierte a la corteza agranular en un importante centro de integración de información. El Edl recibe a su vez proyecciones principalmente de la corteza insular disgranular dorsal y granular. Las regiones insulares más diferenciadas (granulares) se proyectan hacia la parte dorsolateral "sensitivomotora" del cuerpo estriado (Chikama, McFarland, Amaral y Haber, 1997)

Cuadro 2: El sistema amigdalino-nigroestriatal y la capacidad para controlar las respuestas de orientación condicionada

Estudios centrados en la ROC han relacionado estas tres estructuras. Primeramente, Gallagher, Graham y Holland (1990) encontraron que las lesiones en el CeA interrumpen la ROC a un estímulo luminoso. Sin embargo, esta lesión no tiene efecto sobre la elicitación de respuestas de orientación a estímulos no condicionados y tampoco afecta a la RC dependiente del EI. Por lo tanto, los efectos encontrados no podían atribuirse a un déficit en la motivación de los sujetos, a su capacidad sensoriomotora o a su capacidad de aprendizaje. El déficit se produjo en la modulación del procesamiento atencional para señales que indicaban eventos biológicamente importantes. Aunque la mayor parte de los estudios de orientación condicionada se han llevado a cabo utilizando el EC luz, Groshek et al. (2005) encontraron un déficit en la ROC cuando se realizaba la lesión de CeA utilizando un EC auditivo.

Posteriormente, diversos trabajos pusieron de manifiesto que la orientación condicionada se ve gravemente afectada cuando se realizan lesiones contralaterales que producen la desconexión entre el CeA y la SNpc (Lee et al., 2005). En este mismo trabajo, Lee et al. (2005) llevaron a cabo el análisis de c-fos encontrando activación de la conexión CeA-SNpc durante la adquisición de ROC. Un resultado similar encontraron El-Amamy y Holland (2006) cuando la inactivación se produjo únicamente en SNpc. En concreto, observaron que la SNpc fue crítica para la expresión de la ROC previamente adquirida. Además, las ratas tampoco mostraron signos de adquisición de ROC mientras la SNpc estaba inactivada temporalmente, ni siquiera cuando el efecto de la droga desapareció y la actividad de SNpc se restableció.

Para estudiar la implicación del Edl, Han, McMahan, Holland y Gallagher (1997) provocaron una desconexión entre el CeA y el Edl, utilizando lesiones unilaterales pero contralaterales en ambas estructuras. Encontraron que la desconexión entre las estructuras provocaba el mismo déficit que el observado por Holland y Gallagher (1993a) al lesionar bilateralmente el CeA. Unos años después, McDannald, Kerfoot, Gallagher y Holland (2004) utilizando técnicas de inactivación comprobaron que aunque ambas estructuras son necesarias para que se dé la ROC, éstas jugaban un rol diferente. Mientras que el CeA es necesario para la adquisición, es el Edl el área crítica para la expresión del aprendizaje. Estos autores hipotetizaron que, por lo tanto, sería necesaria una estructura que mantuviera la información. Y dado que el CeA envía un output a la SNpc, y esta a su vez inerva el Edl, es muy probable que el papel principal de la SNpc sea el mantenimiento de la información.

4.2. Redes neurales e incrementos atencionales

Tras analizar la implicación de la CeA en la ROC, Holland y Gallagher (1993a) utilizaron por primera vez el procediendo de Wilson et al. (1992) para examinar la posible participación del CeA en tareas que implicaban un incremento atencional en el procesamiento de un EC. Es decir, intentaron explicar la participación de dicha estructura en las posibles variaciones del procesamiento atencional controlado. Como hemos mencionado anteriormente, este tipo de proceso ocurre cuando una relación predictiva consistente pasa a ser inconsistente por una variación de las expectativas. Los resultados obtenidos mostraron que la lesión del CeA afectó a la mejora atencional que inducía el entrenamiento de Wilson et al. (1992). Los resultados que obtuvieron Holland y Gallagher (1993a) en este experimento fueron coherentes con los resultados obtenidos en una serie de estudios sobre desbloqueo (Gallagher y Holland, 1992; Holland y Gallagher, 1993a), sobre tiempo de reacción de una prueba de elección múltiple (Holland, Han y Gallagher, 2000) y sobre discriminación negativa en serie (Holland, 1997). Por lo tanto, la CeA está implicada en la modulación incremental del procesamiento atencional de un EC, así como en la selección de la respuesta apropiada cuando la tarea requiere mayor carga atencional.

Utilizando la tarea de Wilson et al. (1992), Chiba, Bucci, Holland y Gallagher (1995) incluyeron al sistema colinérgico del prosencéfalo basal como posible sistema implicado en el incremento del procesamiento de atención. Tras realizar lesiones selectivas sobre las neuronas colinérgicas en el SI/nBM, encontraron que las ratas no podían procesar la mejora producida por el cambio en la validez predictiva del EC en esta tarea. Concretamente, el grupo control, que no varió la validez predictiva del EC (grupo consistente), se mantuvo constante a pesar de sufrir la lesión de SI/nBM. Estos resultados indicaron que la lesión no afectó a la reducción del procesamiento

atencional del EC cuando el valor predictivo se mantuvo constante, al igual que ocurrió con la CeA en el estudio de Holland y Gallagher (1993b). Es decir, que las neuronas colinérgicas magnocelulares no están aparentemente implicadas en cambios atencionales decrementales. Esta idea fue corroborada en un segundo experimento de Chiba et al. (1995) donde examinaron los efectos de las lesiones SI/nBM sobre la IL. Los resultados mostraron que la IL no se vio afectada por la lesión del SI/nBM. Sin embargo, se considera necesaria la SI/nBM para el incremento del procesamiento atencional. Un estudio acorde con estos datos es el de Chiba, Bushnell, Oshiro, Gallagher (1999), donde tras provocar un daño en la SI/nBM los animales mostraron un déficit en una tarea de atención visoespacial. También se han aportado datos de la implicación del SI/nBM en tareas de tiempo de reacción en elección múltiple (Muir, Dunnett, Robbins, Everitt, 1992).

Han, Holland y Gallagher (1999), continuando esta serie de estudios, analizaron de manera más precisa la relación establecida entre el CeA y las neuronas colinérgicas del SI/nBM. Hipotetizaron que, si ambas estructuras forman parte del mismo circuito, la lesión asimétrica provocaría un efecto similar al que se encuentra cuando se lesionan bilateralmente estas estructuras. Si por el contrario estas estructuras regulan por separados los incrementos atencionales inducidos por sorpresa, el deterioro no mostraría mayores efectos que los provocados por una lesión unilateral. Los resultados indicaron que solo las lesiones producidas de manera contralateral provocaron un déficit en el incremento del procesamiento atencional. Es decir, se corroboró que ambas estructuras formaban parte del mismo sistema permite procesar las mejoras inducidas por la sorpresa. Posteriormente, Holland y Gallagher (2006), utilizaron técnicas de inactivación transitoria en la CeA y SI/nBM para examinar el papel que desempeñaban estas estructuras. Encontraron que era necesario que la función de la

CeA estuviera intacta durante el momento de la sorpresa, dado que aparentemente esta estructura fue crítica para procesar el cambio en la validez predictiva (error de predicción) del EC. La CeA juega por tanto un papel crítico en el ajuste del procesamiento atencional del nuevo patrón estimular. Sin embargo, la expresión de la mejora en el aprendizaje del EC no depende de la integridad del CeA. En este sentido, la función SI/nBM es especialmente relevante en el momento de la expresión del aprendizaje, dado que durante su inactivación se elimina el efecto de saliencia. Aparentemente no es necesaria la integridad del SI/nBM en el momento de cambio de saliencia del EC y, por lo tanto, su implicación en el procesamiento del error de predicción no es necesaria. Este estudio indica que estas dos estructuras (CeA-SI/nBM) desempeñen roles diferentes en la codificación y expresión de los incrementos en el procesamiento atencional.

Posteriormente, Holland (2007) analizó la desconexión de ambas estructuras en una prueba de tiempo de reacción. Este estudio también aportó datos que respaldan esta idea. Encontró un efecto sobre el rendimiento de los animales cuando se acortó la señalización del EC, planteando que el sistema CeA-SI/nBM modulaba dos tipos de funciones diferentes. Una sería la responsable de la mejora de la atención ante nuevos aprendizajes; mientras que la otra sería la responsable del procesamiento atencional automático para el desempeño de la tarea. Por lo tanto, la acción de un sujeto en un momento concreto debería estar controlada por unos predictores bien definidos y que consuman pocos recursos atencionales. Por el contrario, a aquellas señales que indiquen cierto grado de incertidumbre deberán ir acompañadas un mayor número de recursos atencionales.

Siguiendo los estudios en la tarea desarrollada por Wilson et al. (1992), Bucci, Holland y Gallagher (1998) estudiaron el papel que desempeña el CPP en el

procesamiento de los incrementos atencionales. Para ello se administró en la CPP la inmunotoxina 192 IgG-saporina, quedando el resto de proyecciones no colinérgicas intactas o relativamente intactas. De estar implicado el CPP en el procesamiento del incremento de atención, esta lesión debería impedir la mejora en el rendimiento tras el cambio de saliencia. Los resultados indicaron que las ratas lesionadas no aumentaron la respuesta por cambio en el error de predicción del EC. Los grupos consistentes de sujetos con o sin lesión mostraron una tasa de respuesta similar, por lo que los decrementos atencionales no fueron afectados por la lesión en el CPP. En conclusión, las ratas con daño en el CPP no pudieron aumentar la atención al EC. Es posible que cuando el EC se convierte en un predictor poco fiable de los acontecimientos posteriores sea necesaria la inervación colinérgica intacta para aumentar el procesamiento de las señales del ambiente. Además, Bucci y McLeod (2007) examinaron la expresión de c-fos en diferentes áreas cerebrales implicadas en el procesamiento atencional. Encontraron c-fos positivo en el CPP para el grupo inconsistente, como se podía prever de los estudios anteriores. Para el grupo inconsistente encontraron activación en la CeA y en la SI/nBM. No se apreciaron diferencias en SNpc, aunque varios estudios señalaron su implicación en el procesamiento atencional como veremos más adelante (Lee, Youn, Gallagher y Holland, 2006), así como en la generación de la ROC (El-Amamy y Holland, 2006). Por último, se encontró activación del gen c-fos en el grupo consistente en la BIA, lo cual es un apoyo a la diferenciación estructural de las regiones que componen la amígdala.

Para analizar el papel del CPP en los incrementos atencionales se han realizado otros estudios utilizando el fenómeno del desbloqueo. Bucci et al. (1998) encontraron que en las ratas con lesión en el CPP no mostraron el efecto de desbloqueo. Por lo

tanto, la eliminación del input colinérgico a la CPP imposibilitó la regulación de la atención en las tareas diseñadas para aumentar el procesamiento del EC.

Sabemos que la SI/nBM recibe una proyección directa de DA desde la SNpc (Hasue y Shammah-Lagnado, 2002), por lo tanto, es posible que la SNpc pueda recibir la información del cambio en la asociabilidad desde CeA y posteriormente enviarla hacia el SI/nBM. Para comprobar esta hipótesis, Lee et al. (2006) realizaron lesiones contralaterales el CeA y la SNpc, y analizaron los resultados de esta lesión en la tarea de Wilson et al. (1992). Encontraron que los sujetos no desarrollaron una mejora en el aprendizaje inducido por la sorpresa. Estos datos irían en la línea de la implicación de las neuronas DA en la generación del error de predicción (Schultz y Dickinson, 2000). Sin embargo, el papel desempeñado por SNpc no era claro. Una posible función de esta estructura estaría relacionada con la adquisición del aprendizaje sorpresivo del EC (procesamiento del error de predicción). Otra posible función es que SNpc forme parte del sistema implicado en el incremento del procesamiento atencional, pero en este caso como estructura que almacena y transmite la información a la CeA. Para responder a esta cuestión, Lee et al. (2006) lesionaron SNpc unilateralmente y de manera contralateral o ipsilateral a CeA con el objetivo de interrumpir la comunicación entre ambas estructuras. La lesión contralateral de SNpc-CeA produjo un déficit en la tarea diseñada por Wilson et al. (1992). Para continuar con el estudio, Lee, Youn, Gallagher y Holland. (2008) inactivaron temporalmente la SNpc. Para un grupo de sujetos la inactivación se realizó durante la fase de sorpresa y para el segundo grupo la inactivación se llevó a cabo en la fase de test. Encontraron que las conexiones entre el CeA y la SNpc fueron necesarias para procesar la sorpresa inducida por la omisión del evento esperado, pero no para expresar esa información.

Lee et al. (2006) señalaron que a pesar de la necesidad de profundizar más en la conexión entre ambas estructuras, el daño producido en la CeA puede provocar un fallo en la adquisición de la sorpresa repercutiendo en la SNpc con un descenso en DA. A su vez, este descenso de DA afectaría al CeA desinhibiéndola. Esta desinhibición se traduciría en un incremento de la actividad de la CeA (Sun y Cassel, 1993; Swanson y Petrovich, 1998), por lo que se podría concluir que mientras que la CeA sea necesaria para que se produzca un aumento del procesamiento atencional, la SNpc sería necesaria para que se codifique el error de predicción, ayudando a dicha adquisición. Por lo tanto, la SNpc no sería la estructura encargada del almacenamiento y codificación de las señales de incremento atencional.

Estudios recientes han vuelto a implicar a CPP en la función de codificación del incremento. En concreto, Schiffrino, Zhou y Holland (2014) llevaron a cabo una serie de experimentos con los que demostraron que CPP era la estructura necesaria para el almacenamiento que permitiría codificar el incremento de la saliencia, la expresión y codificación del aprendizaje. Desarrollaron tres experimentos. En el primero, se administró bilateralmente NBQX (un antagonista del receptor glutamatérgico AMPA). Con el objetivo de estudiar la codificación, la administración de la droga se realizó antes de la fase de sorpresa. En un segundo experimento, la inactivación se realizó en la fase de test. Esto permitió evaluar la expresión del aprendizaje. Por último, para evaluar el posible papel del CPP en la consolidación se administró anisomicina tras la fase de test. La consolidación de memoria requiere la síntesis de “*proteína novo*”, y el efecto de la anisomicina está indicado para interferir en la síntesis de ésta. Los resultados indicaron que era necesario que la función del CPP estuviera intacta para la codificación de la mejora inducida por sorpresa. Además, esta estructura era necesaria para la expresión del aprendizaje en el momento del test. Por último, el CPP está

implicado en la consolidación posterior de la sorpresa, dado que la interferencia producida tras la administración de anisomicina impidió el aprendizaje en la condición de cambio. En un estudio posterior, Schiffino et al. (2014) examinaron la posibilidad de que la CeA estuviera implicada también en la consolidación de la memoria. Encontraron que el bloqueo de esta estructura inmediatamente después de la fase de sorpresa interrumpió la mejora inducida por la prueba. Sin embargo, trascurridas 24 horas después del entrenamiento, la inactivación de la CeA no tuvo efecto (Schiffino y Holland, 2016).

Otros estudios han mostrado que el circuito del incremento en el procesamiento atencional es más complejo y abarca más estructuras de las que en un principio se habían planteado. Con el objetivo de profundizar en este circuito se han desarrollado varios estudios que implican otras áreas corticales (Maddux y Holland, 2011; Schiffino, 2016, Schiffino y Holland, 2016) y subcorticales (Wheeler et al., 2014). Cabe destacar la implicación del Edl. Esta estructura está implicada, además de en la integración sensoriomotora, que incluye las respuestas de orientación sensorial (McDannald et al., 2004), en hábitos aprendidos tipo estímulo-respuesta (Yin, Knowlton y Balleine, 2004). Asem, Schiffino y Holland (2015) encontraron que el Edl era necesario para la expresión de la mejora en la asociabilidad del EC inducida por sorpresa, pero que no es necesaria su integridad para el establecimiento. Por lo tanto, no era necesario para llevar a cabo la codificación del error de predicción o usar el error para el ajuste de la asociabilidad en el momento de la sorpresa. En un segundo estudio desarrollado por Esber, Torres-Tristani y Holland (2015) se estudió la interacción entre CeA y Edl. Se lesionó unilateralmente cada estructura de forma ipsilateral o contralateral. Encontraron que las ratas con lesiones ipsilaterales de CeA y Edl mostraron las mejoras de observadas normalmente en esta tarea, pero las ratas con lesiones contralaterales de esas estructuras no lo hicieron. Es decir, identificaron

una posible convergencia funcional del procesamiento de la información entre la CeA y Edl, similares a los dos estudios anteriores que mostraban el papel del Edl en el circuito CeA-SNpc-Edl para el procesamiento atencional del EC (para una revisión Holland y Schiffino, 2016).

Capítulo 5. Bases Neurales Subyacentes a
las Variaciones Atencionales. Decrementos
en el Procesamiento Atencional

5.1. Estructuras implicadas en los procesos de reducción de la atención al EC.

Núcleo Accumbens

El NAc es el componente principal del estriado ventral (French y Totterdell, 2003). Recibe proyecciones del globo pálido y de la *substantia nigra*, más en concreto, de la SNpr (Mogenson, Swanson y Wu, 1983). Las proyecciones de dichas estructuras proporcionan la base de las respuestas motoras. Así mismo, el NAc recibe aferencias del subículo ventral (Bagot et al., 2015; Groenewegen, Vermeulen-Van der Zee, te Kortschot y Witter, 1987; Kelley y Domesick, 1982), la BIA (McDonald, 1991; Petrovich, Risold y Swanson, 1996; Shinonaga, Takada y Mizuno, 1994), la corteza prefrontal (Berendse, Groenewegen y Lohman, 1992; Christie, James y Beart, 1985) y los núcleos talámicos de línea media/intralaminar (Berendse y Groenewegen, 1990). Las aferencias se distribuyen diferencialmente proyectándose hacia las dos divisiones principales de esta estructura, denominadas *core* y *shell*, (Wright y Groenewegen, 1996). Actualmente se acepta la distinción entre ambas en roedores, aunque estas mismas divisiones en los primates no parecen tan claras. Utilizando la inmunorreacción a la calbindina-D28K, Meredith, Pattiselanno, Groenewegen y Haber (1996) llevaron a cabo un estudio en el que compararon tres cerebros de primates (mono titi, mono Rhesus y humano) con el de la rata. Los resultados mostraron que el NAc podía ser dividido inmunohistoquímicamente en una capa externa y un núcleo interno. Por lo tanto, las subdivisiones neuroquímicas establecidas en roedores están presentes también en los primates (Brimblecombe y Cragg, 2017; Deutch y Cameron, 1992; Groenewegen et al, 1987, 1991; Groenewegen, Wright y Beijer, 1996; Groenewegen, Wright, Beijer y Voorn, 1999; Heimer et al, 1997; Maldonado-Irizarry y Kelley, 1994, 1995; Pennartz, Groenewegen y Lopes da Silva, 1994; Zahm, 1999, 2000; Zahm y Brog, 1992).

Formación Hipocampal

El sistema del hipocampo incluye la formación del hipocampo y la región parahipocampal. La formación del hipocampo está formada por la circunvolución dentada, el hipocampo propiamente dicho (que comprende los campos CA1, CA2 y CA3) y el subículo. La región parahipocampal incluye las cortezas perirrinal, postrinal, entorrinal, presubicular y parasubicular. Dichos componentes forman un sistema interno de conexiones bien definido (Agster y Burwell, 2013)

El hipocampo recibe una fuerte proyección desde la corteza entorrinal. Además, es a través de la corteza entorrinal por donde otras estructuras envían proyecciones al hipocampo. Entre estas se incluyen la corteza cingulada, el lóbulo temporal, la amígdala, la corteza orbital y el bulbo olfatorio. Una de las principales vías aferentes de la formación hipocampal parte del complejo septal. La proyección septohipocámpica se origina en las células del núcleo septal medial y en el núcleo de la banda diagonal, alcanzado la formación hipocampal a través de cuatro rutas; la fimbria, el fórnix dorsal, las estrias supracallosas y la ruta ventral a través de la amígdala (Amaral y Kurz, 1985). Aunque en un principio se pensó que la proyección septohipocámpica era totalmente colinérgica (Bucci et al, 1999; Lewis y Shute, 1967), otros estudios demostraron que parte de esta proyección mostraba inmunorreactividad al ácido glutámico descarboxilasa, siendo una parte de esta proyección gabaérgica (Amaral y Kurz, 1985). Por último, el subículo ventral (sub-v) del hipocampo recibe y proyecta sobre el NAc (Bagot et al., 2015; Groenewegen et al., 1987; Kelley y Domesick, 1982). Por su localización, el sub-v puede actuar como interfaz entre el hipocampo y las estructuras corticales y subcorticales.

Cortex prefrontal medial

Hooever y Vertes (2007) realizaron un estudio de trazado retrogrado para contrastar las cuatro divisiones principales de corteza prefrontal medial (CPfm). Estas divisiones comprenden las regiones agranular medial (Agm), cíngulo anterior y las áreas prelímbica e infralímbica. Mientras que Agm y el cíngulo anterior reciben proyecciones de las áreas que representan todas las modalidades sensoriales, las áreas pre e infralímbica reciben menos proyecciones de la corteza y proyectan más aferencias a regiones límbicas (corteza prefrontal orbitomedial, agranular insular perirrinal y entorrinal, hipocampo, prosencelafalo basal y los núcleos basales de la amígdala entre otros). Indicar por último que el CPfm envía una densa conexión glutamaterica al NAc, además de proyecciones al Edm (Díaz et al., 2014; Perez-Diaz et al., 2017).

5.2. *Sistemas implicados en los decrementos atencionales*

Los síntomas positivos de la esquizofrenia han sido ampliamente estudiados en modelos animales a través, entre otros, del fenómeno de la IL (Bleuler, 1991; Cassaday y Moran, 2010; De la casa, Ruiz y Lubow, 1993; Weiner, 2003). Actualmente se acepta que la vía mesolímbica juega un papel clave en la expresión de la IL (Josep et al., 2000; Nelson et al., 2011, 2012). Es por esto que creemos que la DA juega un rol esencial en este proceso (Weiner, 1990; 2003). Diversos estudios han mostrado que la administración sistémica de anfetamina en roedores (droga liberadora de DA) interrumpe la IL (Weiner, Shadach, Barkai y Feldon, 1997). Por el contrario, el tratamiento mediante fármacos antipsicóticos típicos y atípicos invierte este efecto.

Es más, presentados por si solos potencian la IL (Feldon y Weiner, 1991; Shadach, Gaisler, Schiller y Weiner, 2000; Weiner y Feldon, 1987). La microinfusión de anfetamina en el NAc y la lesión shell también interrumpen la IL (Weiner, Gal, Rawlins y Feldon, 1996a). Por el contrario, la depleción DA en el NAc tras la infusión de 6-hidroxidopamina (6OHDA) provoca un aumento del efecto de este fenómeno. Esta serie de características se dan de igual manera en humanos tratados con anfetamina y en un gran número de humanos diagnosticados de esquizofrenia (Brady, McCallum, Glick y O'Donnell, 2008; Moore, West y Grace, 1999; O'Donnell y Grace, 1998, Vargas et al., 2016). Además de estos datos, se han hallado diferencias en la liberación DA en NAc; en concreto, la liberación de DA es menor ante estímulos pre-expuestos repetidamente sin consecuencias que ante un EC no pre-expuesto (Young, Joseph, y Gray, 1993).

Por otro lado, diversos estudios han puesto de manifiesto que tras la lesión electrolítica del *shell* la IL queda abolida. Sin embargo, la misma lesión en el *core* no provoca fallos en la IL. Nelson et al. (2011) lesionaron ambas estructuras utilizando 6OHDA y expusieron a los sujetos a una PE corta, la cual en condiciones normales no debería provocar el efecto de IL. Encontraron que los animales controles no mostraban efecto de IL, de igual manera que los sujetos lesionados en el *core*. Sin embargo, la lesión realizada en el *shell* provocó un aumento de la IL. Además, estos autores encontraron que la infusión de haloperidol facilita la IL cuando se realiza sobre el *shell*, pero no en el *core*. Por lo tanto, la función del *core* sería en este caso particular la intervención entre la asociación del EI y el EC en la fase de condicionamiento; mientras que el *shell* actuaría como inhibidor del mecanismo del *core* (Gal, 2000; Weiner et al. 1996 a; Weiner, Gal y Feldon, 1999).

Los trabajos realizados sobre el estudio de papel que juega la BIA en la IL muestran datos contradictorios. La variedad de datos podrían deberse al tamaño de la lesión, así como al procedimiento utilizado para medir IL. La BIA está relacionada con la representación del valor de incentivo del EC; es decir, esta estructura es fundamental en los procesos de aprendizaje asociativo para que se forme la asociación EC-EI durante el condicionamiento. Una lesión en esta área podría deteriorar la capacidad de representación del valor de incentivo del EC. El efecto de este deterioro provocaría una reducción de la importancia de la contingencia EC-no evento (Cador et al., 1991; Fendt y Fanselow, 1999; Gallagher y Chiba, 1996; LeDoux, 1992; Traverso, Quintero, Vargas, De la Casa y López, 2010). Por ejemplo, Coutureau, Blundell y Killcross (2001) encontraron que la lesión de BIA interrumpió la IL. Sin embargo, el modelo propuesto por Weiner (2003) esperaría el dato contrario, es decir, una facilitación y persistencia de la IL. En concreto, expone que la implicación de la BIA estaría orientada a la contingencia EC-EI, y que esta asociación quedaría reducida durante el condicionamiento, facilitándose la expresión de la asociación EC-no evento. Weiner, Tarrasch y Feldon (1996b) encontraron que durante el condicionamiento extendido, las ratas con lesión de la BIA mostraron IL, mientras que los sujetos control no. Es posible que las ratas con lesión estuviesen incapacitadas para adaptar su respuesta al cambio de contingencia del EC durante el condicionamiento (Cardinal, Parkinson, Hall y Everitt, 2002; Holland y Gallagher, 1999). De este modo, la amígdala estaría implicada en la adaptación de la representación del EC preexpuesto de acuerdo al incremento del valor motivacional del EI, valor que se adquirirá durante el condicionamiento (Quintero, 2012; Traverso et al., 2010). Además, estudios de desconexiones entre estas estructuras muestran datos interesantes en los roles que desempeñan la BIA y el NAc. Por ejemplo, se ha encontrado que la inactivación de la BIA provoca una disminución en la liberación DA en el *core*. El efecto directo es una

reducción de la intensidad de condicionamiento (Jeanblanc, Hoeltzel y Louilot, 2002; Louilot y Besson, 2000).

Una serie de estudios se han centrado en analizar otros componentes del sistema amigdalino para evaluar el decremento atencional al EC. En concreto, Holland y Gallagher (1993a) examinaron el papel que podría tener el CeA en el efecto de la IL. Encontraron que la pérdida de la asociabilidad de un EC debido al efecto de la pre-exposición no reforzada no se ve afectada por las lesiones en CeA. Estos resultados se ven respaldados por otros experimentos en los que se les presenta a los sujetos una tarea de bloqueo (Gallagher y Holland, 1992; Holland y Gallagher, 1993b). Por lo tanto, el CeA no es una estructura implicada en los procesamientos atencionales decrementales del EC (Holland, 1997).

Otra de las estructuras implicada en el estudio de los procesos de reducción de la atención ha sido el hipocampo. Una gran cantidad de estudios han encontrado que las lesiones hipocampales generan una interrupción en la IL (Han, Gallagher y Holland, 1995; Kaye y Pearce, 1987a, b; Solomon y Moore, 1975), por lo que a priori, el hipocampo estaría implicado en el aprendizaje que permite ignorar acontecimientos sin importancia (Han et al., 1995). Solomon, Nichols, Kiernan, Kamer, Kaplan (1980) han sugerido que las lesiones en esta área provocan que los animales no puedan ignorar los estímulos irrelevantes. Sin embargo, otros estudios discrepan de estos resultados (Gallo y Candido, 1995; Honey y Good, 1993; Reilly, Harley y Revusky, 1993). Una variable que puede influir en la variabilidad de resultados es la técnica de lesión. Mientras que las lesiones electrolíticas pueden causar daño a estructuras colindantes, las lesiones excitotóxicas son más específicas. Coutureau, Galani, Gosselin, Majchrzak y Di Scala (1999) compararon el efecto de las lesiones entre hipocampo, subiculum y corteza entorrinal en un paradigma de respuesta emocional

condicionada en IL. Encontraron que mientras que la lesión en corteza entorrinal interrumpe la IL, la lesión realizada en el subiculum y en el hipocampo no la afectaba.

Una cantidad importante de estudios se han realizado con el objetivo de examinar la implicación de las proyecciones al hipocampo y su relación con la IL. Por ejemplo, Weis y Brown (1974) encontraron que las lesiones electrolíticas del septum medial alteran la IL. Cassaday, Mitchell, Williams y Gray (1993) estudiaron el efecto de las lesiones en el fornix-fimbria. La destrucción de estas aferencias abolió la IL. De igual manera, la eliminación de la entrada procedente del septum medial/banda diagonal vertical (inervación colinérgica desde el prosencéfalo a hipocampo) también provocó la interrupción de la IL (Baxter, Holland y Gallegher, 1997). Sin embargo, otros estudios han puesto de manifiesto que las estructuras implicadas en el incremento del procesamiento del EC no juegan un papel en la reducción de la atención (Baxter et al., 1997; Han et al., 1995; Holland, 1997)

Los estudios realizados sobre el fenómeno de bloqueo también apuntan al hipocampo como una estructura implicada (Gallagher y Holland, 1992; Han et al., 1995; Holland y Gallagher, 1993b; Rickert, Bennet, Lane y French, 1978, Solomon 1977). Por otro lado, existen varios estudios que han testado esta estructura, o sus proyecciones, en pruebas que implicaban incrementos atencionales. Por ejemplo, Han et al. (1995) introdujeron un grupo de sujetos con daño hipocampal en la tarea de Wilson et al. (1992). Encontraron que las ratas lesionadas no presentaron diferencias significativas con sus controles. Los datos son congruentes a los reportados por Baxter et al. (1997) en ratas lesionadas en el septum medial/ extremidad vertical de la banda diagonal. Es decir, el hipocampo no jugó un papel relevante en el incremento del procesamiento atencional. De la misma manera, Chiba et al. (1995) examinaron también los efectos de las lesiones SI/nBM sobre la IL. Los resultados que

encontraron mostraron que la IL no se vio afectada por la lesión del SI/nBM. Este dato es similar al de Robbins, Roberts, Muir, Killcross y Everitt (1991), que concluyó que el daño a esta estructura no afectó a los decrementos en el procesamiento atencional.

Estudios más recientes han analizado el papel del hipocampo en el procesamiento contextual de la IL, concretamente el papel del subiculum ventral (sub-v). Estos estudios han puesto de manifiesto que la inactivación del sub-v en ratas neonatales produce ausencia de IL. Sin embargo, la inactivación de la zona cuando los animales son adultos no tiene efecto sobre la IL (Meyer, Peterschmitt y Louilot, 2009). Quintero, Díaz, Vargas, De la Casa y López (2011a) examinaron el papel del sub-v en la especificidad contextual de la IL. Como se mencionó anteriormente, la IL se reduce cuando se produce un cambio de contexto entre las fases de preexposición y condicionamiento (Quintero et al, 2011a y b). Utilizando un paradigma de aversión al condicionada sabor, Quintero et al. (2011b) hallaron que el sub-v no estaba implicado en los procesos que modulan la IL cuando todo el procedimiento se desarrolla en el mismo contexto. Sin embargo, al cambiar el contexto, los animales lesionados mantuvieron el efecto de IL intacto; mientras que los sujetos controles mostraron un deterioro del efecto debido al cambio de contexto. Por lo tanto, el sub-v está implicado en la especificidad contextual de la IL, no así en los procesos de IL.

Por último, un reciente trabajo ha incluido al estriado dorsal en los procesos atencionales. Díaz et al. (2014) estudiaron el papel del estriado dorsal en los procesos de recuperación en un procedimiento de IL. Para ello, inactivaron el Edl y el Edm en la fase de test tras entrenamientos cortos y prolongados de preexposición. Encontraron que la inactivación del Edl indujo un déficit en la IL cuando la exposición al futuro EC fue extendida, pero no cuando se utilizó una exposición corta. Por el contrario, el bloqueo del Edm no tuvo efecto en la IL cuando se inactivó en el test. Acorde a estos

datos, un estudio de Jeanblanc, Hoeltzel y Louilot (2003) encontraron que sólo el Edm anterior estaba implicado en la IL. La inactivación en el estudio de Díaz et al. (2014) se realizó en Edm posterior. Sin embargo, encontraron un dato relevante cuando la lesión del Edm se realizó antes del entrenamiento. Bajo estas condiciones, sólo la condición de exposición larga mostró un efecto significativo en la reducción de la expresión de la IL. Tomados en conjunto, estos datos apoyaron los diferentes roles que asumen las estructuras que componen el cuerpo estriado. Mientras que el Edm sería necesario para la adquisición de la IL y la transferencia de la información a través de los bucles cortico-estriales al Edl, el Edl sería la estructura encargada en mayor medida de la recuperación de la información aprendida durante la fase de preexposición.

De forma más específica se ha analizado la función de los receptores D1 y D2 en el fenómeno de IL. Como vimos en el capítulo anterior, la actividad de las neuronas estriales se transmite mediante grupos de neuronas que proyectan mediante dos vías hacia los núcleos de salida de la información. Las neuronas de la vía directa, se caracterizan por co-expresar receptores DA D1, mientras que las neuronas que forman la vía indirecta co-expresan los receptores D2. Utilizando SCH 23390, antagonista del receptor D1, Nelson et al. (2012) encontraron que el bloqueo de estos receptores interrumpió la IL. En otro estudio reciente, Díaz et al. (2015) analizaron la implicación de los receptores D1 y D2 en los procesos de recuperación de la información en IL. Los resultados mostraron una ausencia de efectos sobre la IL tras el bloqueo de los receptores D2. Sin embargo, el bloqueo de los receptores D1 con SCH 23390 provocó una interrupción de la IL. En un segundo experimento, y tras un cambio de contexto entre fases, observaron un claro efecto tras el bloqueo del receptor D2, liberando en este caso la IL. Es decir, el bloqueo de estos receptores potenció la

aparición del fenómeno modulando el cambio contextual. Por último, el bloqueo de los receptores D1 abolió el efecto de IL. Estudios de ensombrecimiento han mostrado también la implicación de los receptores D1 en el procesamiento atencional (O'Tuathaigh y Moran, 2002, 2004). En concreto, estos autores encontraron que tras la administración de anfetamina los animales no mostraban efecto de ensombrecimiento; sin embargo el tratamiento de anfetamina combinado con el SCH restauraba dicho efecto.

Por último, en un estudio reciente Pérez-Díaz et al. (2017) observaron la participación de CPfm y Edl en las variaciones atencionales al futuro EC. Más concretamente, estudiaron el rol de ambas estructuras en el procesamiento controlado y automático variando el número de ensayos de preexposición. Los resultados de este estudio mostraron que la lesión del Edl produjo una interrupción de la IL solo cuando la exposición al futuro EC fue extendida. Sin embargo, expresaron una IL normal cuando el número de ensayos fue reducido. Por el contrario, los animales con daño en CPfm mostraron un aumento de la IL cuando la exposición al futuro EC fue limitada. Acorde con estos datos, un estudio de George, Duffaud, Pothuizen, Haddon y Killcross (2010) encontraron que las lesiones en corteza prefrontal ventral produce un efecto mayor y más persistente de IL. Por lo tanto, el CPfm podría estar implicado en el procesamiento controlado y a medida que aumenta el número de ensayos pasa a ser el Edl el encargado de automatizar los procesos.

En resumen, y tomando todos los datos presentados podríamos concluir que las proyecciones que hipocampo y BIA envían al NAc son fundamentales para modular dos aspectos importantes de la IL. Por un lado el hipocampo modularía la IL cuando se producen cambios de contexto. Sin embargo, sería la BIA la encargada de detectar variaciones en las contingencias EC-EI o EC-no evento. El NAc sería la

estructura encargada de procesar la asociación entre estímulo y consecuencias. Mientras que el *core* interviene en la asociación EC-EI durante el condicionamiento, el *shell* sería el encargado de inhibir el mecanismo del *core*. Este mecanismo estaría coordinado por la influencia de las fluctuaciones atencionales que los circuitos cortico-estriatales procesan. De ahí se generaría una respuesta motora.

Capítulo 6. Objetivos

El objetivo general del presente trabajo es examinar el papel de la dopamina en procesos de codificación y recuperación de fenómenos de aprendizaje asociativos inducidos por decrementos e incrementos atencionales. Concretamente, realizamos una modificación del protocolo de la tarea de Wilson et al. (1992) utilizando un condicionamiento aversivo. Esta modificación nos permitió analizar además si los resultados habituales obtenidos con esta tarea (condicionamiento apetitivo) son generalizables a otras modalidades de condicionamiento. Los objetivos específicos de este estudio son los siguientes:

1. Análisis de las variaciones de los niveles atencionales al EC en función de la duración del entrenamiento. Con el objetivo de medir las variaciones en los niveles de atención (incremento y decremento), diseñamos una modificación del protocolo de Wilson et al. (1992). Este estudio nos permitirá establecer los parámetros óptimos para el análisis de los efectos incrementales y decrementales de la atención sobre el desarrollo del condicionamiento aversivo. Concretamente, analizaremos la variación de la dinámica de la asociabilidad de los estímulos mediante la variación de la cantidad de entrenamiento inconsistente y consistente de los distintos grupos. .
2. Un segundo objetivo que persigue el presente trabajo es el de analizar la implicación de los receptores de DA en los incrementos y decrementos atencionales. Concretamente estableceremos un bloqueo de los receptores D1 y D2 durante la fase de sorpresa y tras el condicionamiento en la fase de prueba. Esto nos permitirá analizar si existe un efecto diferencial de la actividad de estos receptores en los procesos de decremento e incremento

atencional, y su implicación en los procesos de codificación y consolidación del aprendizaje modulado por los mismos.

3. El último objetivo del presente trabajo fue analizar la implicación de la SNpc en la modulación del condicionamiento aversivo de los procesos de incremento y decremento atencional. Como se ha comentado en la introducción, gran parte de las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio se encuentran en esta estructura. Las conexiones de la SNpc con las estructuras implicadas directamente en los procesos de incremento atencional como la Cea y SI/nBM la convierten en área diana para el análisis de la función dopaminérgica en estos procesos. Diversos estudios han encontrado que la SNpc juega un papel importante en los procesos atencionales. Este área está implicada en el incremento atencional cuando se omiten las expectativas del sujeto (Lee et al., 2006), así como en las respuestas condicionadas de orientación (El-Amamy y Holland, 2006). Además, la lesión bilateral de esta estructura es característica de los modelos animales del Parkinson. Por lo tanto, el análisis de los efectos de este tipo de lesión nos permitirá establecer su papel en los procesos de incremento/decremento atencional que modulan el aprendizaje asociativo e identificar posibles efectos de la enfermedad de Parkinson (EP) en el procesamiento atencional.

Capítulo 7. Material y Método General

Sujetos

Todos los animales se obtuvieron del Centro de Producción y Experimentación Animal de la Universidad de Sevilla. Los animales utilizados en los experimentos fueron ratas Wistar macho adultas (230-280 gr) entre 7 y 9 semanas de edad. Todos los animales fueron experimentalmente ingenuos. Antes de comenzar los experimentos los animales fueron colocados en cajas de plástico individuales (35×20×20 cm). Las condiciones del ciclo de luz fueron 14:10 h luz: oscuridad, la temperatura de la sala fue constante a 21° C, y el agua y alimento se dispuso *ad-libitum*. Tras un periodo de aclimatación, el acceso a los alimentos fue limitado como se detalla en el procedimiento. Todos los procedimientos y métodos se realizaron bajo las directrices y de acuerdo con el Consejo de la Unión Europea establecido por la Directiva 2010/63/UE, y siguiendo las regulaciones españolas (R.D. 53/02013) para el uso de animales de laboratorio. Una comisión ética de la Universidad de Sevilla y del Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (Sanidad Animal, Junta de Andalucía) supervisó todos los procedimientos utilizados en los experimentos. El código del informe de supervisión es: 31/08/2016/153.

Estímulos y Aparatos

Los animales fueron entrenados en 4 cámaras operantes idénticas (Modular Test Chamber; instrumentation and Software for Research; Med associates, inc.) ubicadas dentro de una caja de aislamiento tanto a la luz como al sonido. Las cajas estaban ventiladas por un extractor colocado en uno de los paneles laterales (intensidad de sonido, 28 V 60 dB; 63.5 cm x 41.9 cm x 39.4 cm). Las paredes

laterales fueron construidas de aluminio. Las paredes frontal y posterior, así como el techo, estaban fabricadas de plástico acrílico transparente. El suelo estaba formado por barras de acero, paralelas a la pared frontal, de 0,4 mm de diámetro y separadas 1,4 cm de centro a centro. Cada cámara Operante (31.8 cm x 25.4 cm x 34.3 cm) estaba equipada con un dispensador de pellets colocado en el centro de la pared frontal a 2 cm por encima del suelo. El dispensador de pellets estaba equipado con fototransistores que permitían la detección de las entradas al comedero. Dos bolitas de sacarosa de 45 mg (DietTM; Mlab Rodent Tablet-45mg; St Andrew Univ) administradas en el comedero sirvieron como reforzador. El estímulo condicionado luz (EC luz) se generó mediante la iluminación de una lámpara de panel de 6 W con una cubierta translúcida. El EC tono de 1500 Hz y 80 dB se presentó a través de un altavoz montado en el interior de cada cámara. Para aquellos experimentos que precisaran de condicionamiento, se utilizó una descarga eléctrica de 0.25mA por 0.5 segundos. El ordenador que controlaba las cajas de Skinner estaba equipado con el programa MED-PC (Medical Associates). Este permitía registrar el número de entradas en el comedero durante la presentación de los estímulos Luz y Tono.

Procedimiento conductual

Una semana antes de comenzar el experimento se llevó a cabo un programa de privación de comida. Se restringió de forma progresiva la dieta diaria hasta que los sujetos alcanzaron el 90% de su peso *ad libitum*. Una vez comenzado el entrenamiento los animales fueron alimentados cada día después de las sesiones experimentales, teniendo libre acceso al agua en sus cajas hogar. Las fases del protocolo fueron las siguientes (ver Tabla 1):

Fase de expectativa. Todas las ratas de los grupos Consistente e Inconsistente fueron sometidas a un procedimiento de aprendizaje serial. Hubo un total de 10 sesiones llevadas a cabo en 5 días consecutivos (dos sesiones al día). En cada sesión los animales recibieron un total de 10 ensayos. Cada ensayo comenzaba con la presentación del EC Luz durante 10 segundos seguida del EC Tono, cuya duración también fue de 10 segundos. La mitad de los ensayos fueron reforzados con 2 pellets y en la otra mitad el reforzador no fue presentado. El intervalo entre ensayos fue de 300 segundos. El orden de los ensayos se determinó aleatoriamente. El grupo de No pre-exposición (NPe) recibió 10 sesiones de 10 ensayos cada una. En 5 ensayos se presentó el EC Tono durante 10 segundos seguido de dos pellets de comida. En el resto de los ensayos la presentación del EC Tono no fue reforzada.

Tabla 6.

Diseño experimental del procedimiento.

Grupo	Fase 1 o fase de expectativa	Fase 2 o fase de sorpresa	Fase 3		Fase 4 o fase de prueba
			Fase 3a: Cto	Fase 3b: línea base del tono	
Consistente	L→T→P L→T	L→T→P L→T	L→Shock	T→P	L+T→P
Inconsistente	L→T→P L→T	L→T→P L	L→Shock	T→P	L+T→P
No Expuesto (NPe)	T→P T	T→P T	L→Shock	T→P	L+T→P

Nota: L=EC luz; T=EC tono; P=EI Pellet. Las flechas indican la relación serial. El signo + indica simultaneidad de los ECs

Fase de sorpresa. En esta fase los sujetos del grupo Consistente y de NPe recibieron el mismo entrenamiento que en la fase anterior. El procedimiento del grupo Inconsistente fue modificado. Concretamente, en los ensayos no reforzados se presentó el EC Luz y se omitió el EC Tono. Los ensayos reforzados fueron similares a los de la fase anterior, se presentaron de forma serial el EC Luz y el EC Tono seguido de los pellets. Al igual que en la fase anterior, cada sesión constó de 10 ensayos (5 reforzados y 5 no reforzados). El número de sesiones fue 4 en esta fase para los experimentos 1c, 2, 3 y 4. Para el Experimento 1a hubo una única sesión en esta fase y en el Experimento 1b se realizaron un total de 6 sesiones.

Fase de condicionamiento. En esta fase todos los sujetos recibieron el mismo entrenamiento. Hubo una sesión con un único ensayo de condicionamiento (fase 3a). Transcurridos 300 segundos los sujetos recibieron la presentación del EC luz durante 10 segundos. Pasado este tiempo la luz se apagó y los sujetos recibieron un shock eléctrico de 0.25mA durante 0.5 segundos. La sesión finalizó 300 segundos después de la descarga.

En la segunda sesión del día (fase 3b), y con la finalidad de extinguir el posible efecto de miedo asociado al contexto (cámara experimental) generado por la descarga eléctrica y de restablecer la respuesta al EC Tono, todos los sujetos recibieron 5 presentaciones del EC Tono reforzadas. El intervalo entre ensayos fue de 300 segundos. Esta actividad permitió establecer una línea base similar en todos los grupos.

Fase de prueba. Todos los sujetos recibieron el mismo entrenamiento en esta fase. En concreto, en cada uno de los 4 ensayos de los que se componía la sesión se presentó el compuesto Luz+Tono reforzado.

Durante todas las fases se contabilizaron las entradas al comedero como respuesta condicionada. En la fase de test se calculó la razón de supresión de esta respuesta con respecto a la línea base del EC Tono.

Bloqueo de receptores de DA

El antagonista del receptor de dopamina D1 SCH-23390 (Sigma-Aldrich) se disolvió en solución salina y se administró a una concentración de 0,2 mg/kg. El antagonista del receptor de tipo dopamina D2 sulpiride (Sigma-Aldrich) se diluyó con solución salina hasta la concentración final de 100 mg/kg. El volumen utilizado 0,4 ml por cada 100 gramos de peso del animal. Se usó un volumen similar de solución salina para las inyecciones del grupo control. Durante las fases en las que no se aplicó el fármaco los sujetos recibieron una inyección de suero salino antes del inicio de la sesión. Las fases de sorpresa y de test fueron las seleccionadas para la administración intraperitoneal de SCH-23390 o sulpiride. Las drogas y la solución salina fueron inyectadas i.p. 20 minutos antes de la sesión.

Procedimiento quirúrgico.

Este procedimiento se utilizó en el Experimento 4. Los animales fueron anestesiados mediante el anestésico gaseoso isoflurano (5%) y se colocaron en un aparato estereotáxico (Kopf Instruments, Tujunga, CA, EE. UU.) de acuerdo con el atlas cerebral de Paxinos y Watson (2005). La cirugía intracerebral se realizó por trepanación del cráneo y las inyecciones en la SN se realizaron de forma bilateral: 5,4

mm posterior, $\pm 1,8$ mm lateral y $-8,3$ mm ventral a bregma. Las ratas se dividieron aleatoriamente en 3 grupos. Un grupo se designó como el grupo control, que recibió 2 μ l de solución salina, otro grupo 2 μ l de 6-OHDA (6 μ g) y finalmente otro grupo 2 μ l de LPS (8 μ g) en la SN. Las inyecciones se administraron durante un período de aproximadamente 2 minutos y tras de cada una, la aguja se mantuvo *in situ* durante 5 minutos adicionales para evitar el reflujo a lo largo del recorrido de inyección.

Ambas neurotoxinas han sido utilizadas para generar modelos animales de enfermedad de Parkinson (EP). La 6-OHDA causa degeneración anterógrada en el sistema dopaminérgico nigroestriatal (Blandini, Armentero y Martignoni, 2008). Su mecanismo de acción se asocia al estrés oxidativo masivo, ya que muestra gran afinidad por el transportador de DA (DAT), que introduce la toxina en el interior de las células DA. Además, inhibe la actividad de la cadena de transporte de electrones en el complejo I mitocondrial, provocando el fallo energético de la célula (Blandini y Armentero, 2012; Blandini et al., 2008; Bové y Perier, 2012; Jackson-Lewis, Blesa y Przedborski, 2012; Schwarting y Huston, 1996). El LPS es un modelo neuroinflamatorio de EP (de Pablos et al. 2014; Herrera, Castaño, Venero, Cano y Machado, 2000). El mecanismo de acción del LPS implica la activación de células gliales (macrófagos), que contribuyen a la neurotoxicidad (Machado et al, 2011). Esto provoca una reducción de los niveles de dopamina que descienden drásticamente, sin afectar a otros neurotransmisores como la serotonina (Machado et al. 2011).

Análisis Immunofluorescencia.

Una vez finalizado el experimento se procedió a la perfusión intracardiaca del animal y fijación del tejido mediante la administración de paraformaldehído.

Posteriormente el tejido nervioso fue laminado en un criostato a -15°C en secciones coronales de $20\ \mu\text{m}$ y colocados en serie en portaobjetos gelatinizados. Los anticuerpos primarios utilizados fueron anti-tirosina hidroxilasa derivada de conejo (anti-TH, Sigma; 1: 300) y OX-6 derivada de ratón (Serotec, Oxford, U.K., 1: 200). Las secciones se rehidrataron en PBS durante 10 minutos y posteriormente se bloquearon con suero de caballo normal al 1% diluido en PBS durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, la solución bloqueante se reemplazó con los anticuerpos primarios diluidos en la solución de bloqueo que contenía Triton-X-100 al 0,25%. Posteriormente los portaobjetos se incubaron durante toda la noche a 4°C . Al día siguiente los portaobjetos se lavaron tres veces en PBS y posteriormente se incubaron con anticuerpo secundario anti-rabbit conjugado con AlexaFluor 488 (Thermo Fisher; 1:300) y anticuerpo secundario anti-mouse conjugado con AlexaFluor 647 (Thermo Fisher; 1:300) durante 2 horas a temperatura ambiente y en oscuridad. El anticuerpo secundario se diluyó en PBS y contenía 0,25% de Triton-X-100. Finalizado este periodo, las muestras se lavaron tres veces durante 10 minutos. Las imágenes de fluorescencia se adquirieron utilizando un microscopio de escaneo láser confocal Zeiss LSM 7 DUO (Carl Zeiss Microscopy, Jena, Alemania) y se procesaron utilizando el paquete de software asociado (ZEN 2010; Carl Zeiss Microscopy).

Análisis Inmunohistoquímico.

Los anticuerpos primarios utilizados fueron anti-tirosina hidroxilasa derivada de conejo (anti-TH, Sigma; 1: 300) y OX-6 derivada de ratón (Serotec, Oxford, U.K., 1: 200). Las incubaciones y lavados para todos los anticuerpos se realizaron en tampón tris (TBS), pH 7,4. Todo el trabajo se realizó a temperatura ambiente. Para iniciar el

proceso, las secciones de tejido se lavaron en PBS y luego se trataron con peróxido de hidrógeno al 0,3% diluido en metanol durante 20 minutos. Posteriormente se volvieron a lavar en PBS y en una cámara húmeda se incubaron durante 60 minutos en una solución que contenía TBS y suero de caballo al 1% (Vector Laboratories, Burlingame, CA, EE.UU.) para la inmunotinción OX-6 o suero de cabra (Vector) para la inmunotinción TH. Una vez secos los portaobjetos, se incubaron las muestras adicionalmente con el anticuerpo primario en TBS que contenía 1% de suero de caballo/cabra y 0,25% de Triton-X-100 durante 24 h. Tras esto, las secciones se incubaron durante 2 horas con IgG anti-ratón de caballo biotinilado (Vector, 1: 200) para inmunotinción con OX-6 o IgG anti-conejo de cabra biotinilada (Vector, 1: 200) para la inmunotinción de TH. Los anticuerpos secundarios se diluyeron en TBS que contenía Triton-X-100 al 0,25%, y antes de su aplicación se realizaron tres enjuagues de 10 minutos en TBS. Las secciones fueron incubadas con ExtrAvidin1-Peroxidase solución (Sigma, St Louis, MO, EE.UU., 1:100). La peroxidasa se visualizó con una reacción estándar de diaminobenzidina/peróxido de hidrógeno durante 5 minutos.

Análisis de datos histoquímica.

Para el análisis se utilizó una región limitada de la SN con una longitud de 300 micras en el eje antero-posterior centrado en el punto de inyección (5,5 mm con respecto a bregma). Para la medición de las áreas que expresan inmunoreactividad OX-6 y TH, utilizamos el software de imagen AnalySIS® (Soft Imaging System GmbH, Münster, Alemania) acoplado a una cámara Polaroid DMC (Polaroid, Cambridge, MA, EE.UU.) Conectada a un Microscopio de luz Leika (Leika Mikroskopie, Wetzlar, Alemania). Cuatro animales por grupo fueron elegidos

aleatoriamente para este experimento. De éstos, se seleccionaron cinco secciones (fracción de muestreo 1:3) que fueron sistemáticamente muestreadas a lo largo del eje anteroposterior desde un punto de partida aleatorio por animal, y todo ello siguiendo criterios estereológicos (Gundersen et al., 1988).

Para contar las células que expresaban inmunorreactividad con OX-6, muestreamos sistemáticamente el área ocupada por las células positivas para OX-6 en cada sección desde un punto de inicio aleatorio con una cuadrícula ajustada para contar cinco campos por sección. Se superpuso un marco de conteo imparcial de un área conocida ($40\ \mu\text{m} \times 25\ \mu\text{m} = 1,000\ \mu\text{m}^2$) sobre la imagen de la sección de tejido bajo un objetivo de lente de inmersión en aceite de $100\times$. Los diferentes tipos de células OX-6 positivas (que mostraban diferentes formas dependiendo de su estado de activación) se contaron como un todo y se expresaron como células por milímetro cuadrado. El número de neuronas TH positivas en la SN se estimó utilizando un diseño de muestreo fraccionador (Gundersen et al., 1988). Se realizaron recuentos a intervalos regulares predeterminados ($x = 150\ \mu\text{m}$ e $y = 200\ \mu\text{m}$) dentro de cada sección. Se superpuso un marco de conteo imparcial de área conocida ($40\ \mu\text{m} \times 25\ \mu\text{m} = 1000\ \mu\text{m}^2$) en la imagen de la sección de tejido bajo un objetivo de inmersión en aceite de $100\times$. Por lo tanto, la fracción de muestreo del área fue $1000 / (150 \times 200) = 0.033$. Se tomó una muestra de toda la dimensión z de cada sección; de este modo, la fracción de muestreo del espesor de la sección fue 1. En todos los animales, se analizaron secciones de $20\ \mu\text{m}$, cada una de $100\ \mu\text{m}$; consecuentemente, la fracción de secciones muestreadas fue $20/100 = 0.20$. El número de neuronas en la SN se estimó multiplicando el número de neuronas contadas por los recíprocos de la fracción de muestreo del área y la fracción de la sección muestreada.

Análisis de datos

Las variables dependientes analizadas fueron el número de entradas al comedero durante la presentación de los ECs en las Fases de expectativa, sorpresa y línea base del tono y la supresión de la respuesta de entrada al comedero ante el tono por la presentación simultánea de la luz durante la fase de prueba, tras el condicionamiento aversivo de este último estímulo (luz). En los experimentos 1a, 1b y 1c, la evolución de las respuestas de entradas al comedero durante la Fase de Expectativa, se analizó mediante un ANOVA mixto con las variables Estímulos y Sesiones como factor intragrupos y la variable Grupos como factor entregrupos. Para establecer la evolución de las respuestas de entrada al comedero ante el Tono en los distintos grupos se utilizó un ANOVA mixto con la variable Grupos como factor entre-grupos y la variable Sesiones como factor intra-grupos. El análisis de la Fase de Prueba se realizó con la prueba T-Student para muestras independientes. En la serie experimental 2 y 3 se aplicaron ANOVAS mixto con las variables Grupos, Drogas como factor entregrupos y las variables Sesiones y Estímulos como factor intragrupos y ANOVAS con las variables Grupos y Drogas en la fase de prueba. En la serie experimental 4 los ANOVAS implicaron las variables Sesión y Estímulos como factor intra y las variables Grupos y Lesión como factor entre. Cuando las variables intragrupos violaban la asunción de esfericidad se aplicó el procedimiento de Greenhouse-Geisser de corrección de grados de libertad. Los análisis de las interacciones se llevaron a cabo con la prueba de Bonferroni.

El nivel de significación establecido fue $p < .05$.

Capítulo 11. Discusión General

La presente Tesis Doctoral ha tenido como objetivo caracterizar las alteraciones en el aprendizaje asociativo y los procesos atencionales que producen las fluctuaciones de DA. Para ello, en la primera serie experimental realizamos una adaptación de la tarea de condicionamiento serial de Wilson et al. (1992). Esta tarea permitía medir los efectos de los incrementos en el procesamiento atencional debido a la omisión inesperada de un EC en un paradigma de condicionamiento apetitivo. La modificación permitió analizar la modulación de los efectos de incremento atencional, así como la reducción del procesamiento atencional sobre el condicionamiento del miedo. Encontramos que el número de ensayos de omisión aplicados en los diferentes experimentos modulaban los efectos de los incrementos atencionales sobre el condicionamiento. En los tres experimentos que forman la serie, la fase de expectativa fue similar en el número de ensayos. Para todos los grupos se presentaron dos estímulos (EC1: Luz; EC2: Tono) reforzados de manera parcial. En el grupo consistente se mantuvo la secuencia de presentaciones de los estímulos de manera similar en la fase de sorpresa. Sin embargo, para el grupo Inconsistente en la fase de sorpresa se omitió el Tono y el EI en la mitad de los ensayos. Es decir, el estímulo luminoso se presentó en solitario. El efecto de incremento del procesamiento atencional se encontró en el experimento 1c, siendo la cantidad de ensayos en la fase de sorpresa la determinante en el patrón de respuesta óptimo en la fase de prueba. Los resultados obtenidos en el grupo entrenado de manera Inconsistente mostraban una reducción de la respuesta al comedero en la fase de prueba debido a un mayor condicionamiento de miedo. Tanto el modelo de Rescorla y Wagner (1972) como el modelo de Mackintosh (1975) no se ajustan a los resultados obtenidos. Sin embargo, el modelo de Pearce y Hall (1980) establece en sus premisas que un estímulo que es un buen predictor de sus consecuencias recibirá menor atención que un estímulo que sea un mal predictor de estas. La omisión inesperada del estímulo auditivo convierte al EC Luz en un mal predictor y la atención hacia dicho estímulo es mayor.

Esto unido a que el número de ensayos no fue suficiente para incrementar la respuesta condicionada del Tono en este experimento propició los parámetros necesarios para el establecimiento de un procedimiento conductual que nos permitió el análisis de la modulación de los efectos de incremento y decremento atencional sobre el condicionamiento del miedo.

La segunda serie experimental se centró en el análisis del papel desempeñado por los receptores de dopamina D1 y D2 en el procesamiento atencional. Para ello dividimos los experimentos en dos bloques. En primer bloque de experimentos (Experimentos 2a y 2b), los receptores D2 y D1 se bloquearon de manera sistémica utilizando los fármacos Sulpiride y SCH- 23390, respectivamente, durante la fase de sorpresa. El bloqueo en la fase de sorpresa nos permitió analizar la implicación de los receptores en los procesos de codificación de la sorpresa. En el segundo bloque experimental (Experimento 3a y 3b) el bloqueo de los receptores D2 y D1 se llevó a cabo en la fase de prueba utilizando las mismas drogas. Estos experimentos se diseñaron para estudiar los procesos de recuperación tras la variación atencional que proporciona la fase de sorpresa. Los resultados mostraron una implicación diferencial de los receptores D1 y D2 sobre la modulación atencional del aprendizaje de condicionamiento.

En concreto, en el experimento 2a se bloquearon los receptores de D2 utilizando el fármaco Sulpiride durante la fase de sorpresa. Los datos mostraron un comportamiento similar en los sujetos en la fase de expectativa en la cual todos los sujetos recibieron inyecciones i.p. de suero salino antes de comenzar las sesiones experimentales. De manera similar, en la fase de sorpresa los sujetos de los grupos Salino Consistente y Salino Inconsistente no mostraron diferencias con sus homólogos en la condición Sulpiride. En la fase de prueba, el patrón de respuesta del grupo

Inconsistente salino se ajustó a los datos obtenidos en la serie experimental anterior (Experimento 1c). Encontramos mayor supresión de respuesta de entrada al comedero en el grupo Inconsistente respecto del grupo Consistente, tal y como el procedimiento facilita. Sin embargo, esta mejora en el aprendizaje inducida por la omisión inesperada de un EC no se reflejó en el grupo Inconsistente Sulpiride. El grupo Inconsistente Sulpiride se comportó como los grupos Consistente.

En el Experimento 2b el bloqueo de los receptores D1 mediante el fármaco SCH durante la fase de Sorpresa mostró los siguientes resultados. Los sujetos del grupo en la condición Salino mostraron un patrón de respuesta diferencial ante los dos estímulos, la respuesta fue diferencialmente superior ante el EC Tono en comparación con el EC luminoso. En la fase de prueba, los animales del grupo Inconsistente salino redujeron su respuesta de entrada al comedero cuando se presentó el compuesto Luz+Tono, de manera similar al experimento 2a. Por su parte, en los sujetos del grupo SCH en la fase de sorpresa, bajo los efectos de la droga, se produjo una disminución generalizada de las respuestas de entrada al comedero para ambos estímulos tanto en el grupo Consistente como en el Inconsistente. En la fase de test encontramos que las razones de supresión de los SCH Consistente e Inconsistente fueron similares.

Tomados en conjunto los experimentos del primer bloque (Experimentos 2a y 2b) muestran que tanto los receptores D1 como los D2 son necesarios para para la codificación del incremento de la asociabilidad producida por la sorpresa. La función de ambos tipos de receptores fue necesaria para la codificación del error de predicción y su uso para el ajuste de la asociabilidad de la Luz en la Fase de Sorpresa

En el Experimento 3a se analizó la función de la actividad los receptores dopaminérgicos D2 en los procesos de recuperación de los parámetros de asociabilidad

incrementada (Grupos Inconsistentes) o reducida (Consistentes). Para ello se administraron fármacos antagonistas D2 (Sulpiride) durante la fase de prueba de la tarea de condicionamiento serial. En la fase de Expectativa hubo una marcada diferencia entre las respuestas al comedero en presencia del EC Luz en relación al EC Tono, siendo mayores ante este último. Este patrón de respuestas se mantuvo en lo largo de la fase de sorpresa. La tasa de respuesta al comedero del grupo NPe ante el estímulo auditivo fue similar a la tasa de respuesta del resto de grupos. En la fase de prueba el bloqueo de los receptores D2 afectó de manera significativa al grupo Inconsistente. En concreto, la tasa de respuesta de entrada al comedero fue similar a la de los grupos Consistentes en la condición salino y Sulpiride. El grupo NPe en la condición Sulpiride mostró un condicionamiento más intenso que los grupos Consistente e Inconsistente. Los grupos de la condición salino se comportaron de forma similar a la expuesta en el resto de grupos controles.

En el experimento 3b, las fases de expectativa y sorpresa fueron similares a las del experimento 3a. En la fase de prueba, el bloqueo de los receptores D1 mediante la aplicación del fármaco SCH eliminó el efecto del entrenamiento consistente. En concreto, encontramos en la condición SCH un fuerte efecto de condicionamiento de la Luz, tanto en el grupo Inconsistente como en el grupo NPe. Para descartar un posible efecto motor de la droga, en este experimento introdujimos un grupo control de dichos efectos, el grupo No-EI. En este grupo inyectamos el fármaco SCH durante la presentación del compuesto L-T, pero a diferencia del resto de grupos no hubo fase de condicionamiento de la Luz. La ausencia de efectos en este grupo permitió eliminar la posibilidad de interpretar la acción de fármaco como un efecto general sobre la actividad motora o motivacional.

Tomados en conjunto los datos del experimento 3 mostraron que el bloqueo la actividad de los receptores D2, pero no los D1, durante la fase de test interfirieron con la expresión de la asociabilidad incrementada de la luz. Por ello, podemos decir que la actividad los receptores D2 está implicada en la habilidad de los animales para usar un parámetro de asociabilidad incrementada para el establecimiento de aprendizajes más rápidos. El bloqueo de los receptores D1 interfirió con la reducción en el procesamiento atencional-

Para concluir, podemos decir que esta serie experimental demostró que la codificación de la sorpresa para el incremento de la asociabilidad de las señales requiere la actividad de los receptores D1 y D2; y que la consolidación y posterior recuperación de la asociabilidad incrementada requiere la activación de los receptores D2, pero no de los D1.

La última serie experimental analizó los efectos de la lesión bilateral de SNpc sobre el procesamiento atencional facilitado por la tarea descrita. Para ello utilizamos dos modelos animales de EP, incluimos el modelo de 6-OHDA y el modelo LPS. Los datos biológicos mostraron que ambos modelos de EP manifestaban una reducción DA similar independientemente del toxico utilizado. La disminución DA se midió utilizando inmunohistoquímica para TH. La estereología mostró un descenso similar en ambos grupos de lesión. La inmunohistoquímica para OX-6 fue solo positiva en el grupo LPS, lo que indicaría que el proceso inflamatorio afectó por completo a la SNpc.

Los datos conductuales del grupo Sham fueron similares a los patrones de respuesta de los grupos del experimento 1c. La omisión inesperada del EC Tono produjo una mejora en el aprendizaje. El grupo lesión LPS mostró una tasa de respuesta menor a la de los grupos Sham en las fases de expectativa y sorpresa. Sin embargo, existieron

diferencias en las tasas de respuesta al comedero, siendo superiores ante el EC Tono. Este patrón se repitió en los sujetos lesionados con 6OHDA. En la fase de prueba, el grupo lesión LPS mostró unos resultados similares a los sujetos del grupo Sham. Por otro lado, este patrón no fue similar al de los sujetos con lesión 6OHDA. Estos sujetos mostraron una interrupción del incremento del procesamiento atencional facilitado por en el procedimiento en el grupo Inconsistente. Estos datos fueron acordes a la literatura previa establecida.

Aunque los modelos 6-OHDA y LPS han sido ampliamente analizados como modelos animales de la EP, sus efectos parecen diferir. Nuestros resultados indican que la lesión de SNpc con 6OHDA y LPS no afectó a los efectos de los decrementos atencionales implicados en los grupos Consistentes. Sin embargo, la lesión con 6-OHDA produjo los efectos esperables con relación a la lesión de las estructuras implicadas en el procesamiento y recuperación de los efectos de asociabilidad incrementados por la sorpresa. Sin embargo, la lesión realizada con LPS, a pesar de tener los mismos efectos sobre la DA de la SN no afectó a este proceso.

Líneas de investigación futuras

El bloqueo de los receptores de DA a nivel sistémico ha aportado datos interesantes del papel que juega la DA en la modulación de las variaciones atencionales. Sin embargo, el método utilizado, por administración sistémica es inespecífico. La administración de los distintos fármacos ha tenido como diana todos los receptores de DA del sistema nervioso. Sería necesario observar de manera más concreta cómo funcionan los receptores D1 y D2 en las diferentes estructuras implicadas. Para ello, un futuro experimento podría consistir en la implantación de cánulas en áreas específicas.

Otros estudios son necesarios para determinar la funcionalidad del LPS como modelo animal de EP. En la actualidad muy pocos estudios conductuales se han llevado a cabo utilizando sujetos lesionados con LPS. Es importante determinar si se ajusta a los patrones comportamentales y emocionales de la enfermedad. Además, sería interesante comprobar si el proceso inflamatorio provocado por el inflamatorio afecta únicamente a DA. Es posible que una dosis mayor del fármaco tenga efectos sobre otros neurotransmisores como GABA o serotonina.

En conjunto, esta prueba puede ser aplicada a otros modelos animales en los que haya una afectación atencional. Así mismo, podríamos plantear la adaptación de la tarea para utilizarla sujetos humanos, y establecer estudios comparativos que puedan aportar información nueva sobre el funcionamiento del sistema nervioso.

Capítulo 12. Conclusiones

El presente trabajo analizó los deterioros cognitivos que producen las fluctuaciones de DA tanto a nivel sistémico como tras la lesión de la SN. Para ello se analizaron las variaciones en el procesamiento atencional utilizando un paradigma de condicionamiento serial. Las principales conclusiones que podemos extraer son las siguientes:

1. El estudio paramétrico nos permitió comprobar que, al igual que en el condicionamiento apetitivo, el incremento de la saliencia por omisión del estímulo esperado está modulado por el número de presentaciones del EC en solitario cuando se utiliza un procedimiento de condicionamiento aversivo
2. Los receptores de DA D1 y D2 están implicados en los efectos de los incrementos y decrementos atencionales que modulan el aprendizaje asociativo:
 - A. Los receptores DA D2 están implicados tanto en los procesos de codificación como de recuperación de información cuando se incrementa de la saliencia, de los estímulos.
 - B. Los receptores DA D1 tienen una función diferente en los procesos de codificación y recuperación aumenta la atención. Su actividad es necesaria para la codificación de los errores de predicción alterados por la omisión sorprendente del reforzador. Sin embargo, el bloqueo de estos receptores durante la fase de Test no afecta a la recuperación y uso de este error de predicción para el desarrollo del condicionamiento.

- C. La actividad de los receptores DA D2 no está implicada en los procesos que facilitan una reducción atencional producida por el transcurso de los ensayos de condicionamiento. Su bloqueo durante la fase de prueba no afectó a los procesos de recuperación.
 - D. Los receptores DA D1 no están implicados en los procesos de reducción atencional asociados a la disminución del error de predicción. Sin embargo, su actividad es necesaria para la recuperación y uso de la información en el desarrollo de un nuevo aprendizaje.
3. Los resultados de la lesión en SNpc indicaron que esta estructura no juega ningún papel en la reducción del procesamiento atencional. Sin embargo, los modelos de EP utilizados mostraron patrones diferenciales en cuanto al incremento del procesamiento atencional se refiere. En concreto:
- A. El grupo lesión 6-OHDA manifiesta una interrupción importante del efecto del incremento atencional sobre el condicionamiento. En este sentido consideramos que la DA es imprescindible para la codificación del error de predicción tras la omisión del EC esperado.
 - B. La lesión mediante LPS no afectó a la modulación del incremento del procesamiento atencional sobre el aprendizaje asociativo

Capítulo 13. Conclusions

This present work analysed the cognitive impairments produced by DA fluctuations both systemic levels and animal models of PD. For this, the variations of the attentional processes were analysed using the paradigm of serial conditioning task. The main conclusions we can draw from this thesis are:

1. The parametric study allowed us to verify that, just as in the appetitive conditioning, the increase in the salience by omission of the expected stimulus is modulated by the number of presentations of the EC alone when an aversive conditioning procedure is used.

2. D1 and D2 receptors are involved in the effects of attentional modulation of associative learning:

- A. D2 receptor is involved both in the coding processes and in the recovery of information when the salience of the stimuli is increased.
- B. D1 receptor have a different function in the coding and recovery phase during attentional enhancement processes. Its activity is necessary for the encoding of the prediction errors altered by the surprising omission of the reinforcer. However, the blocking of this receptor during the Test phase did not affect the recovery and the use of this prediction error for the development of the conditioning.
- C. D2 receptors is not involved in the processes that facilitate an attentional reduction produced by the conditioning tests. Its inhibition during the test phase did not affect the recovery processes.

D. D1 receptors are not involved in decreased attentional processes associated with the reduction of prediction error. However, its activity is necessary for the recovery and use of information in the development of new learning.

3. Results suggested that animal models of PD did not show reduction of attentional processing. However, they showed differential patterns in terms of attentional enhancement processing:

A. 6-OHDA group shows an important interruption of the attentional enhancement effect on the conditioning. In this sense, we consider that the DA is essential for the coding of the prediction error after the omission of the expected EC.

B. LPS group did not affect the modulation of the increase in attentional processing over associative learning.

Capítulo 14. Bibliografía

- Aarts, E., van Holstein, M., Cools, R. (2011) Striatal dopamine and the interface between motivation and cognition. *Frontiers in Psychology* Vol. 2, Art. 163
- Aggleton, J. P., Burton, M. J., Passingham, R. E. (1980) Cortical and subcortical afferents to the amygdala of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Brain Research* Vol. 190, (2), 347-368
- Agnoli, L., Mainolfi, P., Invernizzi, R. W., Carli, M. (2013) Dopamine D1-like and D2-like receptors in the dorsal striatum control different aspects of attentional performance in the five-choice serial reaction time task under a condition of increased activity of corticostriatal inputs. *Neuropsychopharmacology*; 38(5):701-14. doi: 10.1038/npp.2012.236
- Agster, K. L., Burwell, R. D. (2013) Hippocampal and subicular efferents and afferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. *Behav Brain Res.*; 254:50-64. doi: 10.1016/j.bbr.2013.07.005.
- Akiyama, H., McGeer, P. L. (1989) Microglial response to 6-hydroxydopamine-induced substantia nigra lesions. *Brain Res.*; 489(2):247-53.
- Alheid, G. F., Heimer, L. (1988). New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: The striopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata. *Neuroscience*, 27, 1-39.
- Alloway, K. D., Lou, L., Nwabueze-Ogbo, F., Chakrabarti, S. (2006) Topography of cortical projections to the dorsolateral neostriatum in rats: multiple overlapping sensorimotor pathways. *J Comp Neurol*; 499: 33–48
- Amaral, D. G., Kurz, J. (1985) An Analysis of the Origins of the Cholinergic and Noncholinergic Septal Projections to the Hippocampal Formation of the Rat. *The Journal of Comparative Neurology*: 2403-59

- Amaral, D. G., Price, P. L. (1984) Amygdalo-Cortical Projections in the Monkey (Macaca frcscicularis). *The Journal of Comparative Neukology*: 230~465-496
- Asem, J. S. A., Schiffino, F. L., Holland, P. C. (2015). Dorsolateral striatum is critical for the expression of surprise-induced enhancements in cue associability. *European Journal of Neuroscience*, 42, 2203–2213
- Bagot, R. C., Parise, E. M., Peña, C. J., Zhang, H. X., Maze, I., Chaudhury, D., Persaud, B., Cachepe, R., Bolaños-Guzmán, C. A., Cheer, J. F., Deisseroth, K., Han, M. H., Nestler, E. J. (2015) Ventral hippocampal afferents to the nucleus accumbens regulate susceptibility to depression. *Nat Commun.* 8; 6:7062.
- Baunez, C., Robbins, T. W. (1999) Effects of dopamine depletion of the dorsal striatum and further interaction with subthalamic nucleus lesions in an attentional task in the rat. *Neuroscience* 92:1343–1356.
- Baxter, M. G., Gallagher, M., Holland, P. C. (1997). Disruption of Decrements in Conditioned Stimulus Processing by Selective Removal of Hippocampal Cholinergic Input. *Journal of Neuroscience*, 17, 5230-5236.
- Beckstead, M., Frankfurter, A. (1982) The distribution and some morphological features of substantia nigra neurons that project to the thalamus, superior colliculus and pedunculopontine nucleus in the monkey. *Neuroscience* Vol. 7, No. 10, pp. 2377 to 2388
- Beckstead, R. M., Domesick, V. B., Nauta, W. J. H. (1979) Efferent connections of the substantia niagra and ventral tegemental area in the rat. *Brain Res* 1979; 175:191–217

-
- Berendse, H. W., Groenewegen, H. J. (1990) Organization of the thalamostriatal projections in the rat, with special emphasis on the ventral striatum. *J Comp Neurol.*; 299(2):187-228.
- Berendse, H. W., Groenewegen, H. J., Lohman, A. H. M. (1992). Compartmental distribution of ventral striatal neurons projecting to the ventral mesencephalon in the rat. *Journal of Neuroscience*, 12, 2070-2103.
- Berridge, K., Robinson, T. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research. Brain Research Review* 28 (3): 309-69.
- Blandini, F., Armenteros, M. T. (2012) Animal models of Parkinson Disease. *FEBS Journal*, vol 279, 1156–1166
- Blandini, F., Armentero, M. T., Martignoni, E. (2008) The 6-hydroxydopamine model: news from the past. *Parkinsonism Relat Disord.* 14 Suppl 2:S124-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.04.015.
- Bleuler, M. (1991) The Concept of Schizophrenia in Europe During the Past One Hundred Years. In: Flack W.F., Wiener M., Miller D.R. (eds) What Is Schizophrenia?. Springer, New York, NY
- Boakes, R. A. (1977). Performance on learning to associate a stimulus with positive reinforcement. In Davis, H.Hurwitz, H. M. B. (Eds), *Operant-Pavlovian Interactions* Hillsdale, N. J.: Lawrence Erlbaum Associates.
- Bouton, M. E. (1993) Context, time, and memory retrieval in the interferente paradigms of Pavlovian learning. *Psychological Bulletin*, 114, 80-99.

- Bové, J., Perier, C. (2012) Neurotoxin-based models of Parkinson's disease. *Neuroscience*; 211:51-76.
- Brady, A. M., McCallum, S. E., Glick, S. D., O'Donnell, P. (2008). Enhanced methamphetamine self-administration in a neurodevelopmental rat model of schizophrenia. *Psychopharmacology* 200, 205–215. doi: 10.1007/s00213-008-1195-7
- Brimblecombe, K. R., Cragg, S. J. (2017) The Striosome and Matrix Compartments of the Striatum: A Path through the Labyrinth from Neurochemistry toward Function. *ACS Chem Neurosci.*; 8(2):235-242
- Brozoski, T. J., Brown, R. M., Rosvold, H. E., Goldman, P. S. (1979) Cognitive déficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of Rhesus monkey. *Science* 205:929 –932.
- Bucci, D. J. (2009) Posterior Parietal Cortex: An Interface between Attention and Learning? *Neurobiol Learn Mem.*; 91(2): 114–120. doi: 10.1016/j.nlm.2008.07.004
- Bucci, D. J., Chess, A. C. (2005) Specific changes in conditioned responding following neurotoxic damage to the posterior parietal cortex. *Behav Neurosci.*;119(6):1580-7.
- Bucci, D. J., MacLeod, J. E. (2007) Changes in neural activity associated with a surprising change in the predictive validity of a conditioned stimulus. *European Journal of Neuroscience*, Vol. 26, pp. 2669–2676
- Bucci, D. J., Conley, M., Gallagher, M. (1999) Thalamic and basal forebrain cholinergic connections of the rat posterior parietal cortex. *NeuroReport* 10:941–945.

- Bucci, D. J., Holland, P. C., Gallagher, M. (1998) Removal of cholinergic input to rat posterior parietal cortex disrupts incremental processing of conditioned stimuli. *J Neurosci.*, 18:8038–8046.
- Bunney, B. S., Aghajanian, G. K. (1976) The precise localization of Nigral afferents in the rat as determined by a retrograde tracing technique. *Brain Research*, 117, 423-435
- Bunney, B. S., Aghajanian, G. K., Roth, R. H. (1973a) Comparison of the effects of L-DOPA, amphetamine and apomorphine on the firing of rat dopaminergic neurons. *Narurc. New Biul.* 245: 123-125.
- Bunney, B. S., Walters, J. R., Roth, R. H., Aghajanian, G. K. (1973b) Dopaminergic neurons: effect of antipsychotic drugs and amphetamine on single cell activity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 185: 560-571.
- Burns, R. S., Chiueh, C.C., Markey, S. P., Ebert, M. H., Jacobowitz, D. M., Kopin, I. J. (1983) A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proc Natl Acad Sci USA* 80:4546–4550.
- Cador, M., Robbins, T. W., Everitt, B. J., Simon, H., LeMoal, M. y Stinus, L. (1991). Limbic-striatal interactions in reward-related processes: modulation by the dopaminergic system. En P. J. Willner y J. Scheel-Kruger (Eds.), *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action* (pp. 225–250). Wiley: Chichester.
- Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., Di Filippo, M. (2007) Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci*;30: 211–9.

- Cardinal, R. N., Parkinson, J. A., Hall, J., Everitt, B. J. (2002). Emotion and motivation: the role of amygdala, ventral striatum and prefrontal cortex. *Neuroscience & Biobehavioral Review* 26:321–352
- Carli, M., Evendon, J. L., Robbins, T. W. (1985) Depletion of unilateral striatal dopamine impairs initiation of contralateral actions and not sensory attention. *Nature*; 313: 679–682.
- Carlsen, J., Heimer, L. (1986) A correlated light and electron microscopic immunocytochemical study of cholinergic terminals and neurons in the rat amygdaloid body with special emphasis on the basolateral amygdaloid nucleus. *J Comp Neurol.*; 244:121–136.
- Cassaday, H., Moran, P. M. (2010) Latent inhibition and other salience modulation effects: Same neural substrates? In book: Latent Inhibition cognition, Neuroscience and Applications to schizophrenia. Chapter: 15. Cambridge University Press. DOI: 10.1017/CBO9780511730184.016
- Cassaday, H. J., Mitchell, S. N., Williams, J. H., Gray, J. A. (1993). 5, 7 Dihydroxytryptamine lesions in the fornix-fimbria attenuate latent inhibition. *Behavioral Neural Biology*, 59, 194-207.
- Castaño, A., Herrera, A. J., Cano, J., Machado, A. (2002) The degenerative effect of a single intranigral injection of LPS on the dopaminergic system is prevented by dexamethasone, and not mimicked by rh-TNF-alpha, IL-1beta and IFN-gamma. *J Neurochem.*;81(1):150-7.
- Castillo, M. D. (2009) La atención. Madrid, España. Ediciones Pirámide

-
- Cavada, C., Goldman-Rakic, P. S. (1989) Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J Comp Neurol.*; 287(4):393-421.
- Cebrián, C., Parent, A., Prensa, L. (2007) The somatodendritic domain of substantia nigra pars reticulata projection neurons in the rat. *Neurosci Res.*;57(1):50-60.
- Chamizo, A. M. (2006) Características experimentales y neurobiología de la inhibición latente en el paradigma de aprendizaje aversivo gustativo. *Psicológica*, 27 (2)
- Chandler, H. C., King, V., Corwin, J. V., Reep, R. L. (1992) Thalamocortical connections of rat posterior parietal cortex. *Neurosci Lett* 143:237–242. 10.1016/0304-3940(92)90273-A
- Chiba, A. A., Bucci, D. J., Holland, P. C., Gallagher, M. (1995) Basal forebrain cholinergic lesions disrupt increments but not decrements in conditioned stimulus processing. *J Neurosci* 15:7315–7322.
- Chiba, A. A., Bushnell, P. J., Oshiro, W. M., Gallagher, M. (1999) Selective removal of cholinergic neurons in the basal forebrain alters cued target detection. *Neuroreport.*; 10(14):3119-23.
- Chikama, M., McFarland, N. R., Amaral, D. G., Haber, S. N. (1997) Insular cortical projections to functional regions of the striatum correlate with cortical cytoarchitectonic organization in the primate. *J Neurosci.*;17(24):9686-705
- Christie, M. J., James, L. B., Beart, P. M. (1985). An Excitant Amino Acid Projection from the Medial Prefrontal Cortex to the Anterior Part of Nucleus Accumbens in the Rat. *Journal of Neurochemistry*, 45(2), 477–482. doi:10.1111/j.1471-4159.1985.tb04013.x

- Collins, L., Pearce, J. M. (1985). Predictive accuracy and the effects of partial reinforcement on serial autoshaping. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 11, 548-564.
- Collins, L., Young, D. B., Davies, K., Pearce, J. M. (1983). The influence of partial reinforcement on serial autoshaping with pigeons. *Quarterly Journal of Experimental Psychology: Comparative and Physiological Psychology*, 35B, 275-290.
- Cools, R. (2006) Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Reviews.*; 30(1):1-23
- Coutureau, E., Blundell, P. J., Killcross, S. (2001). Basolateral amygdale lesions disrupt latent inhibition in rats. *Brain Research Bulletin*, 56, 49-53.
- Coutureau, E., Galani, R., Gosselin, O., Majchrzak, M., Di Scala, G. (1999). Entorhinal but not hippocampal or subicular lesions disrupt latent inhibition in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 72, 143-157.
- De la Casa, L. G. (2002). La inhibición latente como un procedimiento de análisis del proceso atencional ante estímulos irrelevantes. *Revista de Psicología General y Aplicada*, 55(2): 263-283.
- De la Casa, L. G., Lubow, R. E. (1995). Latent inhibition in conditioned taste aversion: The roles of stimulus frequency and duration, and amount of fluid ingested during preexposure. *Neurobiology of Learning and Memory*, 64: 125-132.

-
- De la Casa, L. G., Lubow, R. E. (2000) Super-Latent Inhibition With Delayed Conditioned Taste Aversion Testing. *Animal Learning & Behavior*. 28. (4) 389-399
- De la Casa, L. G., Lubow, R. E. (2002) An Empirical Analysis of the Super-Latent Inhibition Effect. *Animal Learning & Behavior*. 30 (2) 112-120
- De la Casa, L. G., Ruiz, G., Lubow, R. E. (1993) Amphetamine-produced attenuation of latent inhibition is modulated by stimulus preexposure duration: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry*.;33(10):707-11.
- De Olmos, J. S., Ingram, W. R. (1972) The projection field of the stria terminalis in the rat brain. An experimental study, *J. comp. Neurol.*, 146, 303-333. 10.1002/cne.901460303
- De Pablos, R. M., Herrera, A. J., Espinosa-Oliva, A. M., Sarmiento, M., Muñoz, M. F., Machado, A., Venero, J. L. (2014). Chronic stress enhances microglia activation and exacerbates death of nigral dopaminergic neurons under conditions of inflammation. *J Neuroinflammation*. 24; 11:34
- Delgado-Cortés, M. J., Espinosa-Oliva, A. M., Sarmiento, M., Argüelles, S., Herrera, A. J., Mauriño, R., Villarán, R. F., Venero, J. L., Machado, A., de Pablos, R. M. (2015) Synergistic deleterious effect of chronic stress and sodium azide in the mouse hippocampus. *Chem Res Toxicol*.;28(4):651-61. doi: 10.1021/tx5004408. Epub 2015 Feb 17.

- DeVito, P. L., Fowler, H. (1994) Positive and negative transfer of conditioned aversive stimuli to a conditioned appetitive excitator as a function of aversive US intensity. *Animal Learning & Behavior*, Vol. 22, (2), pp 195–202
- Deutch, A. Y., Cameron, D. S. (1992). Pharmacological characterization of dopamine systems in the nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience*, 46, 49-56.
- Díaz, E., Medellín, J., Sánchez, N., Vargas, J.P., López, J.C. (2015) Involvement of D1 and D2 dopamine receptor in the retrieval processes in latent inhibition. *Psychopharmacology (Berl)*.;232(23):4337-46
- Díaz, E., Vargas, J. P., Quintero, E., De la Casa, L. G., O'Donnell, P., López, J. C. (2014) Differential implication of dorsolateral and dorsomedial striatum in encoding and recovery processes of latent inhibition. En: *Neurobiology of Learning and Memory*. 2014. Vol. 111. Pag. 19-25
- Dickinson, A. (1976). Appetitive-aversive interactions: Facilitation of aversive conditioning by prior appetitive training in the rat. *Animal Learning & Behavior*, 4, 416-420.
- Dickinson, A., Hall, G., Mackintosh, N. J. (1976) Surprise and the attenuation of blocking. *J Exp Psychol Anim Behav Process*, 2:313–322
- Dunah, A.W., Wang, Y., Yasuda, R.P., Kameyama, K., Haganir, R. L., Wolfe, B. B., Standaert, D.G. (2000) Alterations in subunit expression, composition, and phosphorylation of striatal N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in a rat 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Mol. Pharmacol.* 57, 342–352

-
- Eisenberger, N. I., Berkman, E. T., Inagaki, T. K., Rameson, L. T., Mashal, N. M., Irwin, M. R. (2010) Inflammation-induced anhedonia: endotoxin reduces ventral striatum responses to reward. *Biol Psychiatry* 68:748–754.
- El-Amamy, H., Holland, P. C. (2006) Substantia nigra pars compacta is critical to both the acquisition and expression of learned orienting of rats. *Eur J Neurosci.*;24(1):270-6.
- Emson, P. C.; Waldvogel, H. J.; Faull, R. L. M. (2010) Neurotransmitter Receptors in the Basal Ganglia. Handbook of Basal Ganglia Structure and Function
- Esber, G. R., Torres-Tristani, K., Holland, P. C. (2015) Amygdalo-striatal interaction in the enhancement of stimulus salience in associative learning. *Behav Neurosci.*;129(2):87-95.
- Espinosa-Oliva AM, de Pablos RM, Herrera AJ. (2013) Intracranial injection of LPS in rat as animal model of neuroinflammation. *Methods Mol Biol.*;1041:295-305. doi: 10.1007/978-1-62703-520-0_26.
- Fairley, P. C., Marshall, J. F. (1986) Dopamine in the lateral caudateputamen of the rat is essential for somatosensory orientation. *Behav Neurosci*, 100:652– 663.
- Fallon, J. H., Moore, R. Y. (1978) Catecholamine innervation of the basal forebrain. IV. Topography of the dopamine projection to the basal forebrain and neostriatum. *J Comp Neurol.*, 180:545–580.
- Faure, A., Haberland, U., Conde, F., El Massioui, N. (2005) Lesion to the nigrostriatal dopamine system disrupts stimulus-response habit formation. *J. Neurosci.* 25,2771–2780

- Feldon, J., Weiner, I. (1991) The latent inhibition model of schizophrenic attention disorder Haloperidol and sulpiride enhance rats' ability to ignore irrelevant stimuli. *Biological Psychiatry*, Vol 29, (7), 635-646
- Fendt, M., Fanselow, M. S. (1999). The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neuroscience Biobehavioral Review*, 23, 743-760.
- Fiorillo, C. D., Tobler, P. N., Schultz, W. (2003) Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science*, 299:1898 –1902.
- Forno, L. S. (1992). Neuropathologic Features of Parkinson's, Huntington's, and Alzheimer's Diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 648(1 Neurotoxins a), 6–16.doi:10.1111/j.1749-6632.1992.tb24519.x
- Fox, C.A. (1940) Certain basal telencephalic centers in the cat. *J. Comp. Neurol.* 72; 1-62.
- French, S. J., Totterdell, S. (2003) Individual nucleus accumbens-projection neurons receive both basolateral amygdala and ventral subicular afferents in rats. *Neuroscience.*; 119(1):19-31.
- Frey, P. W., Sears, R. J. (1978). Model of conditioning incorporating the Rescorla Wagner associative axiom, a dynamic attention process, and a catastrophe rule. *Psychological Review*, 85, 321-340.
- Fudge, J. L., Haber, S. N. (2002) Defining the Caudal Ventral Striatum in Primates: Cellular and Histochemical Features. *J Neurosci.*; 22(23): 10078–10082.

-
- Gal, G. (2000). Disrupted and undisruptable latent inhibition following shell and core lesions: the dual role of the nucleus accumbens in latent inhibition. Tesis Doctoral, Tel Aviv University.
- Gallagher, M., Chiba, A. A. (1996). The amygdala and emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 6, 221-227.
- Gallagher, M., Holland, P. (1992). Understanding the function of the central nucleus: Is simple conditioning enough? In J. P. Aggleton (Ed.), *The amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction* (pp. 307-321). New York: Wiley-Liss.
- Gallagher, M., Holland, P. C. (1994) The amygdala complex: multiple roles in associative learning and attention. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:11771–11776.
- Gallagher, M., Graham, P. W., Holland, P. C. (1990) The amygdala central nucleus and appetitive Pavlovian conditioning: lesions impair one class of conditioned behavior. *J. Neurosci.*, 10, 1906–1911.
- Gallo, M., Cándido, A. (1995) Dorsal hippocampal lesions impair blocking but not latent inhibition of taste aversion learning in rats. *Behav Neurosci.*; 109(3):413-25.
- García, J. (1991) Paradigmas experimentales en las teorías de la automaticidad. *Anales de psicología*, 7 (1), 1-30
- George, D. N., Duffaud, A. M., Pothuizen, H. H., Haddon, J. E., Killcross, S. (2010) Lesions to the ventral, but not the dorsal, medial prefrontal cortex enhance latent inhibition. *Eur J Neurosci.*; 31:1474–1482.

- Gerfen, C. R. (1985) The neostriatal mosaic. I. Compartmental organization of projections from the striatum to the substantia nigra in the rat. *J Comp Neurol.*; 236(4):454-76.
- Gerfen, C. R. (2006) Indirect-pathway neurons lose their spines in Parkinson disease. *Nat. Neurosci.* 9, 157–158.
- Gerfen, C. R. (1992) The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends Neurosci.*;15(4):133-9.
- Gerfen, C. R.; Bolam, P. (2010) The Neuroanatomical Organization of the Basal Ganglia. *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function*
- Goldman-Rakic, P. S. (1982) Cytoarchitectonic heterogeneity of the primate neostriatum: subdivision into island and matrix cellular compartments, *J. comp. Neurol.*, 205, 398-415.
- Gonzales, C., Chesselet, M.-F. (1990) Amygdalonigral pathway: An anterograde study in the rat with phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L). *J. Comp. Neurol.*, 297, 182–200.
- Goshen, I., Kreisel, T., Ben-Menachem-Zidon, O., Licht, T., Weidenfeld, J., Ben-Hur, T., Yirmiya, R. (2008) Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. *Mol Psychiatry* 13:717–728.
- Goto, Y., Grace, A. A. (2005) Dopaminergic modulation of limbic and cortical drive of nucleus accumbens in goal-directed behavior. *Nat Neurosci.*;8(6):805-12.
- Granon, S., Passetti, F., Thomas, K. L., Dalley, J. W., Everitt, B. J., Robbins, T. W. (2000) Enhanced and impaired attentional performance after infusion of D1

- dopaminergic receptor agents into rat prefrontal cortex. *J Neurosci.*;20(3):1208-15.
- Graybiel, A. M., Ragsdale, C. W. (1978) Histochemically distinct compartments of the striatum of human, monkey, and cat demonstrated by acetylcholinesterase staining, *Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 75, 5723-5726.
- Graybiel, A. M., Ragsdale, C. W., Moon Edley, S. (1979) Compartments in the striatum of the cat observed by retrograde cell-labeling. *Exp. Brain Res.*, 34, 189-195.
- Grippe, A. J., Francis, J., Beltz, T. G., Felder, R. B., Johnson, A. K. (2005) Neuroendocrine and cytokine profile of chronic mild stress-induced anhedonia. *Physiol Behav* 84:697–706.
- Groenewegen, H. J., Russchen, F. T. (1984) Organization of the efferent projections of the nucleus accumbens to pallidal, hypothalamic, and mesencephalic structures: A tracing and immunohistochemical study in the cat. *J. comp. Neurol.*, 223, 347-367. 22
- Groenewegen, H. J., Becket, N. E. H. M., Lohman, A. H. M. (1980) Subcortical afferents of the nucleus accumbens in the cat, studied with retrograde axonal transport of horseradish peroxidase and bisbenzimid, *Neuroscience.*, 5, 1903-1916.
- Groenewegen, H. J., Wright, C. I., Beijer, A. V. J. (1996). The nucleus accumbens: gateway for limbic structures to reach the motor system? *Progress Brain Research*, 107, 485-511.

- Groenewegen, H. J., Room, P., Witter, M. P., Lobman, A. H. M. (1982) Cortical afferents of the nucleus accumbens in the cat, studied with anterograde and retrograde transport techniques, *Neuroscience*, 7, 977-995.
- Groenewegen, H. J., Vermeulen-Van der Zee, E., te Kortschot, A., Witter, M. P. (1987) Organization of the projections from the subiculum to the ventral striatum in the rat. A study using anterograde transport of phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Neuroscience*, 23, 103-120.
- Groenewegen, H. G., Wright, C. I., Beijer, V. J., Voorn, P. (1999). Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. En: McGinty JF (Ed.) Advancing from the ventral striatum to the extended amygdala. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877, 49-64.
- Groenewegen, H. J., Berendse, H. W., Meredith, G. E., Haber, S. N., Voorn, P., Wolters, J. G., Lohman, A. H. M. (1991). Functional anatomy of the ventral, limbic system-innervated striatum. En P. Willner y J. Scheel-Kruger (Eds.), *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action* (pp. 19–60). Wiley: Chinchester.
- Groshek, F., Kerfoot, E., McKenna, V., Polackwich, A.S., Gallagher, M., & Holland, P.C. (2005). Amygdala central nucleus function is necessary for learning but not expression of conditioned auditory orienting. *Behav Neurosci.*; 119(1):202-12.
- Grove, E. A. (1988). Neural associations of the substantia innominata in the rat: Afferent connections. *Journal of Comparative Neurology*, 277, 315-346.

- Gundersen, H. J., Bendtsen, T. F., Korbo, L., Marcussen, N., Møller, A., Nielsen, K., Nyengaard, J. R., Pakkenberg, B., Sørensen, F. B., Vesterby, A., et al. (1988) Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS.*; 96(5):379-94.
- Hadj-Bouziane, F., Benatru, I., Brovelli, A., Klinger, H., Thobois, S., Broussolle, E., Boussaoud, D., Meunier, M.(2013) Advanced Parkinson's disease effect on goal-directed and habitual processes involved in visuomotor associative learning. *Front Hum Neurosci.* 16;6:351
- Han, J. S., Gallagher, M., Holland, P. C. (1995) Hippocampal lesions disrupt decrements but not increments in conditioned stimulus processing. *J Neurosci* 15:7323-7329.
- Han, J. S., Holland, P. C., Gallagher, M. (1999) Disconnection of the amygdala central nucleus and substantia innominata/nucleus basalis disrupts increments in conditioned stimulus processing in rats. *Behav Neurosci* 113:143–151.
- Han, J. S., McMahan, R. W., Holland, P., Gallagher, M. (1997) The role of an amygdalo-nigrostriatal pathway in associative learning. *J Neurosci* 17:3913–3919.
- Hasue, R. H., Shammah-Lagnado, S. J. (2002) Origin of the dopaminergic innervation of the central extended amygdala and accumbens shell: a combined retrograde tracing and immunohistochemical study in the rat. *J Comp Neurol* 454:15–33.
- Heimer, L., Alheid, G. F., de Olmos, J. S., Groenewegen, H. J., Haber, S. N., Harlan, R. E. y Zahm, D. S. (1997). The accumbens: beyond the core-shell dichotomy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinic Neuroscience*, 9, 354-381.

- Herrera, A. J., Castano, A., Venero, J. L., Cano, J., Machado, A. (2000) The single intranigral injection of LPS as a new model for studying the selective effects of inflammatory reactions on dopaminergic system. *Neurobiology Disease*; 7: 429 – 447
- Holland, P. C. (1977) Conditioned stimulus as a determinant of the form of the Pavlovian conditioned response. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 3:77–104.
- Holland, P. C. (1980a). CS–US interval as a determinant of the form of Pavlovian appetitive conditioned responses. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 6, 155-174.
- Holland, P. C. (1980b). Influence of visual conditioned stimulus characteristics on the form of Pavlovian appetitive conditioned responding in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 6, 81-97.
- Holland, P. C. (1984) The origins of Pavlovian conditioned behavior. In: *The psychology of learning and motivation*, Vol 18 (Bower G, ed), pp 129–173. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.
- Holland, P. C. (1997) Brain mechanisms for changes in processing of conditioned stimuli in Pavlovian conditioning: implications for behavior theory. *Anim Learn Behav.*, 25:373–399.
- Holland, P. C. (2007). Disconnection of the amygdala central nucleus and the substantia innominata / nucleus basalis magnocellularis disrupts performance in a sustained attention task. *Behav Neurosci.*; 121(1): 80–89.
- Holland, P. C., Gallagher, M. (1993a) Amygdala central nucleus lesions disrupt increments, but not decrements, in conditioned stimulus processing. *Behav Neurosci.*, 107:246–253.

-
- Holland, P. C., Gallagher, M. (1993b). Effects of amígdala central nucleus lesions on blocking and unblocking. *Behavioral Neuroscience*, 107, 235-245.
- Holland, P. C., Gallagher, M. (1999) Amygdala circuitry in attentional and representational processes. *Trends Cog. Sci.*, 3, 65–73.
- Holland, P. C., Gallagher, M. (2006) Different role for amygdala central nucleus and substantia innominata in the surprise-induced enhancement of learning. *J Neurosci.*, 26:3791–3797.
- Holland, P. C., Schiffino, F. L. (2016) Mini-review: Prediction errors, attention and associative learning. *Neurobiol Learn Mem.*;131:207-15. doi: 10.1016/j.nlm.2016.02.014.
- Holland, P. C., Bashaw, M., Quinn, J. (2002) Amount of training and stimulus salience affect associability changes in serial conditioning. *Behav Processes.* 30;59(3):169.
- Holland, P. C., Chik, Y., Zhang, Q. (2001) Inhibitory learning tests of conditioned stimulus associability in rats with lesions of the amygdala central nucleus. *Behav Neurosci.*;115(5):1154-8.
- Holland, P. C., Han, J. S., Gallagher, M. (2000) Lesions of the amygdala central nucleus alter performance in a selective in a selective attention task. *J. Neurosci.*, 20, 6701–6706.
- Honey, R. C., Good, M. (1993) Selective hippocampal lesions abolish the contextual specificity of latent inhibition and conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 107, 23-33.
- Hoover, W. B., Vertes, R. P. (2007) Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Structure and Function*, 212, 149-7

- Hopkins, D. A., Holstege, G. (1978) Amygdaloid projections to the mesencephalon, pons and medulla oblongata in the cat. *Exp Brain Res.*; 32(4):529-47.
- Ingham, C. A., Hood, S. H., Taggart, P., Arbuthnott, G. W. (1998) Plasticity of synapses in the rat neostriatum after unilateral lesion of the nigrostriatal dopaminergic pathway. *J. Neurosci.* 18, 4732–4743
- Jackson, D. E. (1974). CS-free food contingencies and subsequent acquisition of conditioned suppression: No transfer effect. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 4, 235-236
- Jackson-Lewis, V., Blesa, J. Przedborski, S. (2012) Animal models of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* Volume 18, Supplement 1, 183-185
- Janak, P. H., Tye, K. M. (2015) From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature.*; 517(7534): 284–292. doi: 10.1038/nature14188
- Jeanblanc, J., Hoeltzel, A., Louilot, A. (2002). Dissociation in the involvement of dopaminergic neurons innervating the core and shell subregions of the nucleus accumbens in latent inhibition and affective perception. *Neuroscience*, 111, 315-323.
- Jeanblanc, J., Hoeltzel, A., Louilot, A. (2003) Differential involvement of dopamine in the anterior and posterior parts of the dorsal striatum in latent inhibition. *Neuroscience*, 118, 233-241
- Joseph, M. H., Peters, S. L., Moran, P. M., Grigoryan, G. A., Young, A. M. y Gray, J. A. (2000). Modulation of latent inhibition in the rat by altered dopamine transmission in the nucleus accumbens at the time of conditioning. *Neuroscience*, 101, 921-930.

-
- Kamin, L. J. (1968) Attention-like processes in classical conditioning. (Jones MR, ed), pp 9–32. Coral Gables, FL: University of Miami.
- Kaye, H., Pearce, J. M. (1984) The strength of the orienting response during Pavlovian conditioning. *J Exp Psychol Anim Behav Process.*;10(1):90-109.
- Kaye, H., Pearce, J. M. (1987a) Hippocampal lesions attenuate latent inhibition and the decline of the orienting response in rats. *Q J Exp Psychol.* 39B:107-125.
- Kaye, H., Pearce, J. M. (1987b) Hippocampal lesions attenuate latent inhibition of a CS and of a neutral stimulus. *Psychobiology* 15:293-299.
- Kellett, J., Kokkinidis, L. (2004) Extinction deficit and fear reinstatement after electrical stimulation of the amygdala: implications for kindling-associated fear and anxiety. *Neuroscience*; 127 (2):277-87.
- Kelley, A. E., Domesick, V. B. (1982). The distribution of the projection from the hippocampal formation to the nucleus accumbens in the rat: An anterograde- and retrograde-horseradish peroxidase study. *Neuroscience*, 7, 2321-2335.
- Kelley, A. E., Domesick, V. B., Nauta, W. J. (1982a) The amygdalostriatal projection in the rat--an anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods. *Neuroscience.*;7:615–630.
- Koerber, J., Goodman, D., Barnes, J. L., Grimm, J. W. (2013) The dopamine D2 antagonist eticlopride accelerates extinction and delays reacquisition of food self-administration in rats. *Behav Pharmacol.*; 24(8):633-9.
- Koob, G. F., Riley, S. J., Smith, S. C., Robbins, T. W. (1978). Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi and olfactory tubercle

on feeding, locomotor activity, and amphetamine anorexia in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 92, 917–927

Krettek, J. E., Price, J. L. (1978) Amygdaloid projections to subcortical structures within the basal forebrain and brainstem in the rat and cat. *The Journal of Comparative Neurology*. Vol 178 (2); 225-253

Kostrzewa, R. M., Jacobowitz, D. M. (1974) Pharmacological actions of 6-hydroxydopamine. *Pharmacol Rev.*;26(3):199-288.

LaBerge, D. (1975) Acquisition of automatic processing in perceptual and associative learning. In P. M. A. Rabbit & S. Dornic (Eds.), *Attention and performance V*. New York: Academic Press.

LeDoux, J. E. (1992). Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 2, 191-197.

Lee, H. J., Youn, J. M.O. M. J., Gallagher, M., Holland, P. C. (2006) Role of substantia nigra-amygdala connections in surprise-induced enhancement of attention. *J. Neurosci.*, 26, 6077–6081.

Lee, H. J., Youn, J. M. O. M. J., Gallagher, M., Holland, P. C. (2008) Temporally-limited role of substantia nigra-central amygdala connections in surprise-induced enhancement of learning. *Eur J Neurosci.*; 27(11): 3043–3049

Lee, H. J., Groshek, F., Petrovich, G. D., Cantalini, J. P., Gallagher, M., Holland, P. C. (2005) Role of amygdalo-nigral circuitry in conditioning of a visual stimulus paired with food. *J Neurosci* 25:3881–3888.

Lewis, P. R., Shute, C. C. (1967) The cholinergic limbic system: projections to hippocampal formation, medial cortex, nuclei of the ascending cholinergic

- reticular system, and the subfornical organ and supra-optic crest. *Brain.*;90 (3): 521-40.
- Licata, A. M., Kaufman, M. T., Raposo, D., Ryan, M. B., Sheppard, J. P., Churchland, A. K. (2017) Posterior Parietal Cortex Guides Visual Decisions in Rats. *J Neurosci.*, 37(19): 4954–4966 doi: 10.1523/JNEUROSCI.0105-17.2017
- Ljungberg, T., Ungerstedt, U. (1976) Sensory inattention produced by 6-hydroxydopamine-induced degeneration of ascending dopamine neurons in the brain. *Exp Neurol* 53: 585– 600.
- Ljungberg, T., Apicella, P., Schultz, W. (1992) Responses of monkey midbrain dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *J Neurophysiol* 67:145–163.
- Llamas, C., Avenda, O., Reinoso- Suarez (1985) Amygdaloid projections to the motor, premotor and prefrontal areas of the cat's cerebral cortex: a topographical study using retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neuroscience*, Vol 15 (3), 651-657
- Louilot, A., Besson, C. (2000). Specificity of amygdalostriatal interactions in the involvement of mesencephalic dopaminergic neurons in affective perception. *Neuroscience*, 96, 73-82.
- Lubow, R. E., Moore, A. U. (1959) Latent inhibition: the effect of nonreinforced pre-exposure to the conditional stimulus. *J Comp Physiol Psychol.*; 52:415-9.
- Lubow, R. E., Weiner, I., y Schnur, P. (1981). Conditioned attention theory. En G. H. Bower (Ed.), *The Psychology of Learning and Motivation*, Vol. 15. New York: Academic Press.

- Luque-Moreno, C., Díaz, E., López, J. C. (2012) Análisis de la atención sostenida en pacientes parkinsonianos en tratamiento con precursores de dopamina. *Revista de neurología* Vol. 55, Nº 5, 257-262
- Machado, A., Herrera, A. J., Venero, J. L., Santiago, M., de Pablos, R. M., Villarán, R. F., Espinosa-Oliva, A. M., Argüelles, S., Sarmiento, M., Delgado-Cortés, M. J., Mauriño, R., Cano, J. (2011) Inflammatory Animal Model for Parkinson's Disease: The Intranigral Injection of LPS Induced the Inflammatory Process along with the Selective Degeneration of Nigrostriatal Dopaminergic Neurons. *ISRN Neurol.*; 476158.
- Mackintosh, N. J. (1975a) Blocking of conditioned suppression: role of the first compound trial. *J Exp Psychol Anim Behav Process.*;1(4):335-45.
- Mackintosh, N. J. (1975b). A Theory of Attention: Variations in the Associability of stimuli with Reinforcement. *Psychological Review*, Vol. 82, No. 4, 276-298
- Maddux, J-M., Holland, P. C. (2011) Associations between medial prefrontal cortical subregions in the modulation of learning and action. *Behav Neurosci.*; 125(3): 383–395. doi: 10.1037/a0023515
- Maddux, J-M., Kerfoot, E. C., Chatterjee, S., Holland, P. C. (2007) Dissociation of attention in learning and action: Effects of lesions of the amygdala central nucleus, medial prefrontal cortex, and posterior parietal cortex. *Behav Neurosci.*; 121(1): 63–79. doi: 10.1037/0735-7044.121.1.63
- Maes, M., Van der Planken, M., Stevens, W. J., Peeters, D., Declerck, L. S., Bridts, C. H., Schotte, C., Cosyns, P. (1992) Leukocytosis, monocytosis, and neutrophilia: hallmarks of severe depression. *J Psychiat Res* 26:125–134.

-
- Maldonado-Irizarry, C. S., Kelley, A. E. (1994). Differential behavioral effects following microinjection of an NMDA antagonist into nucleus accumbens subregions. *Psychopharmacology*, 116, 65-72.
- Maldonado-Irizarry, C. S., Kelley, A. E. (1995). Excitotoxic lesions of the core and shell subregions of the nucleus accumbens differentially disrupt body weight regulation and motor activity in rat. *Brain Research Bulletin*, 38, 551-559.
- Matsuda, W., Furuta, T., Nakamura, K. C., Hioki, H., Fujiyama, F., Arai, R., Kaneko, T. (2009) Single nigrostriatal dopaminergic neurons form widely spread and highly dense axonal arborizations in the neostriatum. *J Neurosci.*;29(2):444-53. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4029-08.2009.
- McDannald, M., Kerfoot, E., Gallagher, M., Holland, P. C. (2004) Amygdala central nucleus function is necessary for learning but not expression of conditioned visual orienting. *Eur. J. Neurosci.*, 20, 240–248.
- McDonald, A. J. (1987) Organization of amygdaloid projections to the mediodorsal thalamus and prefrontal cortex: a fluorescence retrograde transport study in the rat. *J. Comp. Neurol.* 26246-58
- McDonald, A. J. (1991). Organization of amygdaloid projections to the prefrontal cortex and associated striatum in the rat. *Neuroscience*, 44, 1-14.
- McNeill, T.H., Brown, S. A., Rafols, J. A., Shoulson, I. (1988) Atrophy of medium spiny I striatal dendrites in advanced Parkinson's disease. *Brain Res.* 455, 148–152

- Mehler, W. R. (1980). Subcortical afferent connections of the amygdala in the monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 190(4), 733-762. doi: 10.1002/cne.901900407
- Mercanti, G., Bazzu, G., Giusti, P. (2012) A 6-hydroxydopamine in vivo model of Parkinson's disease. *Methods Mol Biol.* 2012;846:355-64. doi: 10.1007/978-1-61779-536-7_30.
- Meredith, G. E., Pattiselanno, A., Groenewegen, H. J., Haber, S. N. (1996) Shell and core in monkey and human nucleus accumbens identified with antibodies to calbindin-D28k. *J. Comp. Neurol.*;365(4):628–639.
- Meyer, F., Peterschmitt, Y., Louilot, A. (2009) Postnatal functional inactivation of the entorhinal cortex or ventral subiculum has different consequences for latent inhibition-related striatal dopaminergic responses in adult rats. *Eur J Neurosci.*; 29(10):2035-48
- Miller, J. D., Sanghera, M. K., German, D. C. (1981) Mesencephalic dopaminergic unit activity in the behaviorally conditioned rat. *Life Sci* 29:1255–1263.
- Miller, R. R., Schachtman, T. R. (1985). The several roles of context at the time of retrieval. En P. D. Balsam y A. Tomie (Eds.), *Context and Learning* (pp. 167-194). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Mirenowicz, J., Schultz, W. (1996) Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature* 379:449–451.
- Mogenson, G. J., Swanson, L. W., Wu, M. (1983) Neural projections from nucleus accumbens to globus pallidus, substantia innominata, and lateral preoptic-lateral

-
- hypothalamic area: an anatomical and electrophysiological investigation in the rat. *Journal of Neuroscienc*, 3 (1) 189-202
- Moore, J. W., Stickney, K. J. (1980). Formation of attentional-associative networks in real time: Role of the hippocampus and implications for conditioning. *Physiological Psychology*, 8, 207-217.
- Moore, H., West, A. R., and Grace, A. A. (1999). The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 46, 40–55. doi: 10.1016/S0006-3223(99)00078-5
- Muir, J. L., Dunnett, S. B., Robbins, T. W., Everitt, B. J. (1992). Attentional functions of the forebrain cholinergic systems: Effects of intraventricular hemicholinium, physostigmine, basal forebrain lesions and intracortical grafts on a multiple choice serial reaction time task. *Experimental Brain Research*, 89, 611-622.
- Nambu, A. (2011) Somatotopic Organization of the Primate Basal Ganglia. *Front Neuroanat.*; 5: 26.
- Nambu, A., Kaneda, K., Tokuno, H., Takada, M. (2002). Organization of corticostriatal motor inputs in monkey putamen. *J. Neurophysiol.* 88, 1830–1842
- Naughton, C., Moriarty, N., Feehan, J., O'Toole, D., Dowd, E. (2016) Differential pattern of motor impairments in neurotoxic, environmental and inflammation-driven rat models of Parkinson's disease. *Behavioural Brain Research*, vol 296, 451-458,

- Nauta, W. J. H. (1993) Neural Associations of the Amygdaloid Complex in the Monkey. In: *Neuroanatomy. Contemporary Neuroscientists (Selected Papers of Leaders in Brain Research)*. Birkhäuser, Boston, MA
- Nelson, A. J. D., Thur, K. E., Cassaday, H. J. (2012) Dopamine D1 receptor involvement in latent inhibition and overshadowing. *Int J Neuropsychopharmacol* 15:1513–1523
- Nelson, A. J. D., Thur, K. E., Horsley, R. R., Spicer, C., Marsden, C. A., Cassaday, H. J. (2011) Reduced dopamine function within the medial shell of the nucleus accumbens enhances latent inhibition. *Pharmacol Biochem Behav.* 98(1): 1–7. DOI: 10.1016/j.pbb.2010.11.025
- Nordquist, R. E., Voorn, P., de Mooij-van Malsen, J. G., Joosten, R. N. J. M. A., Pennartz, C. M. A., Vanderschuren, L. J. M. J. (2007). Augmented reinforcer value and accelerated habit formation after repeated amphetamine treatment. *European Neuropsychopharmacology* 17, 532–540
- O'Donnell, P. (2011) Adolescent onset of cortical disinhibition in schizophrenia: insights from animal models. *Schizophrenia bulletin* 37 (3) 484-492
- O'Donnell, P., Grace, A. A. (1998). Dysfunctions in multiple interrelated systems as the neurobiological bases of schizophrenic symptom clusters. *Schizophr. Bull.* 24, 267–283. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033325
- O'Tuathaigh, C. M., Moran, P. M. (2002) Evidence for dopamine D(1) receptor involvement in the stimulus selection task: overshadowing in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*.;162(3):225-31

- O'Tuathaigh, C. P., Moran, P. M. (2004). The effect of sulpiride on amphetamine-induced disruption of overshadowing in the rat. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28(8), 1249–1253. doi:10.1016/j.pnpbp.2004.06.009
- Olanow, C. W., Goetz, C. G., Kordower, J. H., Stoessl, A. J., Sossi, V., Brin, M. F., Shannon, K. M., Nauert, G. M., Perl, D. P., Godbold, J., Freeman, T. B. (2003) A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol.*;54(3):403-14.
- Olucha-Bordonau, F. E., Fortes-Marco, L., Otero-García, M., Lanuza, E., Martínez-García, F. (2015) Amygdala: Structure and Function; The Rat Nervous System
- Ostlund, S. B.; Balleine, B. W. (2008) On habits and addiction: an associative analysis of compulsive drug seeking. *Drug discovery today Disease models* 5:235–245.
- Ottersen, O. P., (1982) Connections of the amygdala of the rat. IV: Corticoamygdaloid and intraamygdaloid connections as studied with axonal transport of horseradish peroxidase, *J. comp. Neurol.*, 205, 30-49. <https://doi.org/10.1002/cne.902050104>
- Parent, A. (1986) Comparative Neurobiology of the Basal Ganglia. John Wiley & Sons, New York
- Parent, A. (1990). Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 13, 254–258 10.1016/0166-2236(90)90105-J
- Pang, K., Williams, M. J., Egeth, H., Olton, D. H. (1993) Nucleus basalis magnocellularis and attention: effects of muscimol infusions. *Behav Neurosci* 107:1031–1038.

- Paxinos, G., Watson, C. (2005) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Compact 6th Edition, Academic Press, New York, 400.
- Pearce, J. M., Collins, L. (1987). An evaluation of the associative strength of a partially reinforced serial CS. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 398, 273-293.
- Pearce, J. M., Hall, G. (1979) Loss of associability by a compound stimulus comprising excitatory and inhibitory elements. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 5, 19-30.
- Pearce, J. M., Hall, G. (1980) A model for Pavlovian learning: variations in the effectiveness of conditioned but not of unconditioned stimuli. *Psychol Rev* 87:532-552.
- Pearce, J. M., Kaye, H. (1985) Strength of the Orienting Response During Inhibitory Conditioning *Animal Behavior Processes*. *Journal of Experimental Psychology*: Vol. II, No. 3, 405-420
- Pearce, J. M., Kaye, H., Collins, L. (1985). A comparison of the effects of partial reinforcement schedules using a within-subject serial autoshaping procedure. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 37B, 379-396.
- Pearce, J. M., Kaye, H., Hall, G. (1982). Predictive accuracy and stimulus associability: Development of a model for Pavlovian learning. In M. Commons, R. Herrnstein, & A. R. Wagner (Eds.), *Quantitative analysis of behavior* (Vol 3, pp. 241-255). Cambridge, MA: Ballinger.
- Peck, C. A., Bouton, M. E. (1990). Context and performance in aversive-to-appetitive and appetitive-to-aversive transfer. *Learning & Motivation*, 21, 1-31.

- Pennartz, C. M., Groenewegen, H. J., Lopes da Silva, F. H. (1994). The nucleus accumbens as a complex of functionally distinct neuronal ensembles: an integration of behavioural, electrophysiological and anatomical data. *Progress in Neurobiology*, 42, 719-761.
- Pérez-Díaz, F., Díaz, E., Sánchez, N., Vargas, J. P., Pearce, J. M., López, J. C. (2017) Different involvement of medial prefrontal cortex and dorso-lateral striatum in automatic and controlled processing of a future conditioned stimulus. *PloS One* Vol. 12. Núm. 12. Pag. 1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189630>
- Petrovich, G. D., Risold, P. Y., Swanson, L. W. (1996). Organization of projections from the basomedial nucleus of the amygdala: A PHAL study in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 374(3), 387–420. doi:10.1002/(sici)1096-9861(19961021)374:3<387::aid-cne6>3.0.co;2-y
- Pezze, M. A., Dalley, J. W., Robbins, T. W. (2007) Differential roles of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens in attentional performance on the five-choice serial reaction time task. *Neuropsychopharmacology*;32(2):273-83.
- Posner, M. I., Snyder, C. R. (1975). Attention and cognitive control. En R.Solso (Ed), Information processing and cognition. The Loyola Symposium (pp. 55-85), Hillsdale, N.J.: Erlbaum.
- Price, J. L., Amaral, D. G. (1981) An autoradiographic study of the projections of the central nucleus of the amygdala. *J. Neurosci.* 2.1242-1259.
- Quintero, E. (2012). Implicación del sistema mesolímbico en los procesos de especificidad conductual de la inhibición latente (Ph.D. thesis) Universidad de Sevilla

- Quintero, E., Díaz, E., Vargas, J. P., De la Casa, G., López, J. C. (2011a). Ventral subiculum involvement in latent inhibition context specificity. *Physiol Behav.*; 102(3-4):414-20.
- Quintero, E., Díaz, E., Vargas, J. P., Schmajuk, N., López, J. C., De la Casa, L. G. (2011b) Effects of context novelty vs. familiarity on latent inhibition with a conditioned taste aversion procedure. *Behavioural Processes*, 86(2):242-249
- Redgrave, P., Prescott, T. J., Gurney, K. (1999) Is the short-latency dopamine response too short to signal reward error? *Trends in Neuroscience.*, 22, 146–151
- Redgrave, P., Rodriguez, M., Smith, Y., Rodriguez-Oroz, M. C., Lehericy, S., Bergman, H., Agid, Y., DeLong, M. R., Obeso, J. A. (2010) Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience*; 11(11):760- 72.
- Reep, R. L., Chandler, H. C., King, V., Corwin, J. V. (1994) Rat posterior parietal cortex: Topography of corticocortical and thalamic connections. *Experimental Brain Research.*; 100:67–84.
- Reilly, S., Harley, C. W., Revusky, S. (1993). Ibotenate lesions of the hippocampus enhance latent inhibition in conditioned taste aversion and increase resistance to extinction in conditioned taste preference. *Behavioral Neuroscience*, 107(6), 996-1004.
- Remus, J. L., Dantzer, R. (2016) Inflammation Models of Depression in Rodents: Relevance to Psychotropic Drug Discovery. *Int J Neuropsychopharmacol.*; 19(9): 1- 13. doi: 10.1093/ijnp/pyw028

-
- Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N., Brooks, D. (2005) Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, Vol. 128 (6), 1314–1322
- Rescorla, R. A. (2000) Associative changes with a random CS-US relationship. *Q J Exp Psychol B.*;53(4):325-40.
- Rescorla, R. A.; Wagner, A. R. (1972) A theory of Pavlovian conditioning: variation in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. Classical conditioning II (Black AH, Prokasy WF, eds), pp 64–99. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Revusky, S. (1971). The role of interference in association over delay. En W. K. Honig y P. H. R. James (Eds.) *Animal Memory*. New York: Academic Press.
- Rickert, E. J., Bennett, T. L., Lane, P., French, J. (1978). Hippocampectomy and the attenuation of blocking. *Behavioral Biology*, 22, 147-160.
- Robbins, T. W.; Everitt, B. J. (1996) Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Current Opinion in Neurobiology.*, 6, 228–236.
- Robbins, T. W., Everitt, B. J. (2002) Limbic-striatal memory systems and drug addiction. *Neurobiology of Learning and Memory.*, 78, 625–636.
- Robbins, T. W, Roberts, A. C., Muir, J. L., Killcross, A. S., Everitt, B. J. (1991) Impaired reversal learning but preserved latent inhibition following excitotoxic lesions of the basal forebrain in the rat. *Sot Neurosci Abstr* 171479.

- Robinson, T. E., Berridge, K.C. (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews* 18:247–291.
- Royce, G. J., Laine, E. J. (1984) Efferent connections of the caudate nucleus, including cortical projections of the striatum and other basal ganglia: an autoradiographic and horseradish peroxidase investigation in the cat. *J Comp Neurol.*; 226(1):28-49. <https://doi.org/10.1002/cne.902260104>
- Russchen, F. T., Bakst, I., Amaral, D. G., Price, J. L. (1985) The amygdalostriatal projections in the monkey. An anterograde tracing study. *Brain Res*; 329: 241–257. [PubMed: 3978445]
- Salmon, D. P., Butters, N. (1995). Neurobiology of skill and habit learning. *Current Opinion in Neurobiology* 5:184-190
- Scavio, M. J., JR., Gormezano, I. (1980). Classical-classical transfer: Effects of prior appetitive conditioning upon aversive conditioning in rabbits. *Animal Learning & Behavior*, 8, 218-224.
- Schiffino, F. (2016) Pearce-Hall Attention For Learning Parameter: Memory Substrates (Ph.D. thesis) Johns Hopkins University
- Schiffino FL, Holland PC. (2016) Consolidation of altered associability information by amygdala central nucleus. *Neurobiol Learn Mem.*;133:204-213. doi: 10.1016/j.nlm.2016.07.016.
- Schiffino FL, Holland PC. (2016) Secondary visual cortex is critical to the expression of surprise-induced enhancements in cue associability in rats. *Eur J Neurosci.*1;44(2):1870-7. doi: 10.1111/ejn.13286.

-
- Schiffino, F. L., Zhou, V., Holland, P. C. (2014). Posterior parietal cortex is critical for the encoding, consolidation, and retrieval of a memory that guides attention for learning. *European Journal of Neuroscience*, 39, 640–649.
- Schleifer, S. J., Keller, S. E., Meyerson, A. T., Raskin, M. J., Davis, K. L., Stein, M. (1984) Lymphocyte function in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 41:484–486.
- Schmajuk, N. A., DiCarlo, J. J. (1991). A neural network approach to hippocampal function in classical conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 105, 125-153.
- Schneider, W., Shiffrin, R. M. (1997) Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention. *Psychological Review*, 84, 1-66.
- Schultz, W. (1992) Activity of dopamine neurons in the behaving primate. *Sem. Neurosci.*, 4, 129–138.
- Schultz, W. (2006) Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annual Review of Psychology*. 57, 87–115
- Schultz, W. (2007) Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci*. 30:259-88.
- Schultz, W., Dickinson, A. (2000) Neuronal coding of prediction errors. *Annu Rev Neurosci*, 23:473–500.
- Schultz, W., Apicella, P., Ljungberg, T. (1993) Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J Neurosci.*;13(3):900-13.

- Schultz, W., Dayan, P., Montague, P. R. (1997) A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275:1593–1599.
- Schwartz, R. K. W., Huston, J. P. (1996) The unilateral 6-hydroxydopamine lesion model in behavioral brain research. Analysis of functional deficits, recovery and treatments. *Progress in Neurobiology*. Vol. 50, pp. 275- 331
- Shadach, E., Gaisler, I., Schiller, D., Weiner, I. (2000) The latent inhibition model dissociates between clozapine, haloperidol, and ritanserin. *Neuropsychopharmacology*, 23, 151-161.
- Shiffrin, R. M., Schneider, W. (1977). Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending and a general theory. *Psychological Review*, 84(2), 127-190. <http://dx.doi.org/10.1037/0033-295X.84.2.127>
- Shinonaga, Y., Takada, M., Mizuno, N. (1994) Topographic organization of collateral projections from the basolateral amygdaloid nucleus to both the prefrontal cortex and nucleus accumbens in the rat. *Neuroscience*. Vol 58 (2), 389-397
- Shomstein, S. (2012) Cognitive functions of the posterior parietal cortex: top-down and bottom-up attentional control. *Front Integr Neurosci*; 6: 38. doi: 10.3389/fnint.2012.00038
- Smith, E. S., Fabian, P., Rosenthal, A., Kaddour-Djebbar, A., Lee, H. J. (2015) The roles of central amygdala D1 and D2 receptors on attentional performance in a five-choice task. *Behav Neurosci*.;129(5):564-75. doi: 10.1037/bne0000077.

-
- Solomon, P. R. (1977). Role of the hippocampus in blocking and conditioned inhibition of the rabbit's nictitating membrane response. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, 91, 407-417.
- Solomon, P. R., Moore, J. W. (1975). Latent inhibition and stimulus generalization of the classically conditioned nictitating membrane response in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) following dorsal hippocampal ablation. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, 89, 1192-1203.
- Solomon, P. R., Nichols, G. L., Kiernan, J. M. I., Kamer, R. S. Kaplan, L. J. (1980). Differential effects of lesions in medial and dorsal raphe of the rat: latent inhibition and septo-hippocampal serotonin levels. *Journal of Comparative Physiological Psychological*, 94,145-154.
- Sripanidkulchai, K., Sripanidkulchai, B., Wyss, J. M. (1984) The cortical projection of the basolateral amygdaloid nucleus in the rat: a retrograde fluorescent dye study. *J Comp Neurol.*; 229(3):419-31.
- Styles, E. A. (2011). *The Psychology of Attention*. Psychology Press
- Sui, L., Huang, S., Peng, B., Ren, J., Tian, F., Wang, Y. (2014) Deep brain stimulation of the amygdala alleviates fear conditioning-induced alterations in synaptic plasticity in the cortical-amygdala pathway and fear memory. *J Neural Transm*, 121: 773–782
- Sun, N., Cassell, M. D. (1993) Intrinsic GABAergic Neurons in the Rat Central Extended Amygdala, *The Journal of Comparative Neurology*; 330: 381-404

- Sun, N., Yi, H., Cassell, M. D. (1994) Evidence for a GABAergic interface between cortical afferents and brainstem projection neurons in the rat central extended amygdala. *J Comp Neurol*; 340:43–63. [PubMed: 7513719]
- Swan, J. A., Pearce, J. M. (1988). The orienting response as an index of stimulus associability in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 14, 292-301.
- Swanson, L. W. (1982) The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Res Bull* 9:321–353.
- Swanson, L. W., Petrovich, G. D. (1998) What is the amygdala? *Trends Neurosci.*;21(8):323-31.
- Szabo, J. (1962) Topical distribution of the striatal efferents in the monkey. *Expl Neural*. 5, 21-36. 42.
- Szabo, J. (1967) The efferent projections of the putamen in the monkey. *Expl Neural*. 19, 463-476. 43.
- Szabo, J. (1970) Projections from the body of the caudate nucleus in the rhesus monkey. *Expl Neural*. 27, L-15. 44.
- Szabo J. (1972) The course and distribution of efferents from the tail of the caudate nucleus in the monkey. *Expl Neural*. 37, 562-572.
- Szabo, J. (1980a) Distribution of striatal afferent from the mesencephalon in the cat. *Brain Res*. 188, 3-21. 46.
- Szabo, J. (1980b) Organization of the ascending striatal afferents in monkeys. *J. camp. Neural*. 185, 307-321.

- Taylor, J. R., Robbins, T. W. (1986) 6-Hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens, but not of the caudate nucleus, attenuate enhanced responding with reward-related stimuli produced by intra-accumbens d-amphetamine. *Psychopharmacology* (Berl.);90(3):390-7.
- Testa, T. J., Ternes, J. W. (1977). Specificity of conditioning mechanisms in the modification of food preferences. En L. M. Barrer, M. R. Best, y M. Domjan (Eds.), *Learning mechanisms in food selection*. Waco, TX: Baylor University Press.
- Tepper, J. M. (2010) Neurophysiology of Substantia Nigra Dopamine Neurons: Modulation by GABA. *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function*
- Tolosa, E., Pont-Sunyer, C. (2011) Progress in defining the premotor phase of parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 310(1-2):4-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.05.027>
- Tolosa, E., Gaig, C., Santamaría, J., Compta, Y. (2009) Diagnosis and the premotor phase of parkinson disease. *Neurology*. 72(7 Suppl): S12-20. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318198db11>
- Torrealba, F.; Valdés, J. L. (2008) The parietal association cortex of the rat. *Biol Res* 41: 369-377
- Traverso, L. M., Quintero, E., Vargas, J. P., De la Casa, L. G., Lopez, J. C. (2010) Taste memory trace disruption by AP5 administration in basolateral amygdala. *Neuroreport*.; 21(2):99-103. doi: 10.1097/WNR.0b013e328334888a.

- van Vulpen, E. H., Verwer, R. W. (1989) Organization of projections from the mediodorsal nucleus of the thalamus to the basolateral complex of the amygdala in the rat. *Brain Res.*; 500(1-2):389-94.
- Vargas, J. P., Díaz, E., Portavella, M., López, J. C. (2016) Animal Models of Maladaptive Traits: Disorders in Sensorimotor Gating and Attentional Quantifiable Responses as Possible Endophenotypes. *En: Frontiers in Psychology*. Vol. 7. Pag. 1-9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00206>
- Veening, J. G., Cornelissen, F. M., Lieven, P. A. J. M. (1980) The topical organization of the afferents to the caudatoputamen of the rat. A horseradish peroxidase study, *Neuroscience*, 5, 1253-1268
- Voytko, M. L. (1996) Cognitive functions of the basal forebrain cholinergic system in monkeys: memory or attention. *Behav Brain Res* 75:13–25.
- Voytko, M. L., Olton, D. S., Richardson, R. T., Gorman, L. K., Tobin, J. R., Price, D. L. (1994) Basal forebrain lesions in monkeys disrupt attention but not learning and memory. *J Neurosci* 14:167–186.
- Wagner, A. R. (1976). Priming in STM: An information-processing mechanism for self generated or retrieval-generated depression in performance. En T. J. Tighe y R. N. Leaton (Eds.), *Habituation. Perspectives from child development, animal behavior, and neurophysiology*. Hillsdale, N.J: Erlbaum.
- Wagner, A. R. (1978). Expectancies and the priming of STM. En S. H. Hulse, H. Fowler y W. K. Honig (Eds.), *Cognitive processes in animal behavior* (pp. 177-209).
- Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates. Wallace, D. M., Magnuson, D. J., Gray, T. S. (1992) Organization of amygdaloid projections to brainstem

- dopaminergic, noradrenergic, and adrenergic cell groups in the rat. *Brain Res Bulletin*; 28:447– 454.
- Weiner, I. (1990). Neural substrates of latent inhibition: The switching model. *Psychological Bulletin*, 108, 442-461.
- Weiner, I. (2003). The “two-headed” latent inhibition model of schizophrenia: modeling positive and negative symptoms and their treatment. *Psychopharmacology*, 169, 257-297.
- Weiner, I., Feldon, J. (1997). The switching model of latent inhibition: An update of neural substrates. *Behavioral Brain Research*, 88, 11-25.
- Weiner, I., Gal, G., Feldon, J. (1999). Disrupted and undisruptable latent inhibition following shell and core lesions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877, 723-727.
- Weiner, I., Tarrasch, R. y Feldon, J. (1996b). Basolateral amygdala lesions do not disrupt latent inhibition. *Behavioral Brain Research*, 72, 73-81.
- Weiner, I., Gal, G., Rawlins, J. N., Feldon, J. (1996a). Differential involvement of the shell and core subterritories of the nucleus accumbens in latent inhibition and amphetamine-induced activity. *Behavioral Brain Research*, 81, 123-133.
- Weiner, I., Shadach, E., Barkai, R., Feldon, J. (1997). Haloperidol- and clozapine induced enhancement of latent inhibition with extended conditioning: Implications for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Neuropsychopharmacology*, 16, 42-50

- Weiskrantz, L. (1956). Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 49(4), 381-391.
- Weiss, K. R., Brown, B. L. (1974) Latent inhibition: A review and a new hypothesis *Acta Neurobiol. Exp.*, 34: 301-316
- Wheeler, D. S., Wan, S., Miller, A., Angeli, N., Adileh, B., Hu, W., Holland, P. C. (2014) Role of lateral hypothalamus in two aspects of attention in associative learning. *Eur J Neurosci.*;40(2):2359-77. doi:10.1111/ejn.12592
- Whitlock D. G., Nauta W. J. H. (1956). Subcortical Projections from The Temporal Neocortex in Macaca Mulatta. *J. Comp. Neurol*; 106 (1); 183-212
- Wilson P, Boumphrey P, Pearce JM (1992) Restoration of the orienting response to a light by a change in its accuracy. *Q. J. Exp Psychol* 44B:17–36.
- Wise, R. A. (2004) Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neuroscience* 5:483– 494.
- Wright, C. I., Groenewegen, H. J. (1996). Patterns of overlap and segregation between insular cortical, intermediodorsal thalamic and basal amygdaloid afferents in the nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience*, 73, 359-73.
- Wu, T., Hallett, M., Chan, P. (2015) Motor automaticity in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.*; 82: 226–234. doi: 10.1016/j.nbd.2015.06.014
- Yin, H. H., Knowlton, B. J., Balleine, B. W. (2004) Lesions of dorsolateral striatum preserve outcome expectancy but disrupt habit formation in instrumental learning. *European Journal of Neuroscience*; 19:181–9.

-
- Yin, H. H., Ostlund, S. B., Balleine, B.W. (2008) Reward-guided learning beyond dopamine in the nucleus accumbens: the integrative functions of cortico-basal ganglia networks. *European Journal of Neuroscience*, Vol. 28, 1437-1448
- You, Z., Luo, C., Zhang, W., Chen, Y., He, J., Zhao, Q., Zuo, R., Wu, Y. (2011) Pro- and anti-inflammatory cytokines expression in rat's brain and spleen exposed to chronic mild stress: involvement in depression. *Behav Brain Res* 225:135–141.
- Young, A. M., Joseph, M. H., Gray, J. A. (1993) Latent inhibition of conditioned dopamine release in rat nucleus accumbens. *Neuroscience.*; 54(1):5-9.
- Zahm, D. S. (1999). Functional-anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877, 113-128.
- Zahm, D. S. (2000). An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 24, 85-105.
- Zahm, D. S., Brog, J. S. (1992). On the significance of subterritories in the “accumbens” part of the rat ventral striatum. *Neuroscience*, 50, 751-767.
- Zigmond, M.J. and Hastings, T.G. (1998) Neurochemical responses to lesions of dopaminergic neurons: implications for compensation and neuropathology. *Advances in pharmacology* 42, 788–792

