

Características experimentales y neurobiología de la inhibición latente en el paradigma de aprendizaje aversivo gustativo

Andrés Molero Chamizo *

Universidad de Huelva

El procedimiento conductual para inducir aprendizaje aversivo gustativo es susceptible de diversas modificaciones que implican procesos complejos de aprendizaje. La inhibición latente de la respuesta aprendida es uno de estos procesos ampliamente descritos en el paradigma de aversión gustativa. El objetivo de esta revisión es mostrar las características experimentales de la inhibición latente en aprendizaje aversivo gustativo y describir los mecanismos neurobiológicos conocidos de este fenómeno. En conjunto los datos sugieren que las peculiares características del condicionamiento aversivo gustativo y de sus sustratos neurales pueden requerir procesos y estructuras nerviosas diferenciales para la inhibición latente cuando se trata de este aprendizaje. Conclusiones: Los mecanismos cerebrales de algunos fenómenos complejos de aprendizaje (como por ejemplo la inhibición latente) pueden variar, e incluso ser independientes, en función del procedimiento empleado.

Numerosos fenómenos complejos de aprendizaje han sido descritos en el paradigma de aprendizaje aversivo gustativo (AAG). En la tabla 1 se muestra un resumen esquemático de los procedimientos conductuales empleados para estudiar estos efectos complejos de aprendizaje. Debido a sus implicaciones teóricas y en el estudio de la neurobiología del aprendizaje, la inhibición latente constituirá, de entre estos fenómenos, el objetivo de esta revisión. Los numerosos hallazgos relacionados con inhibición latente en general, y en condicionamiento aversivo gustativo en particular, nos pueden ayudar a entender los posibles procesos de aprendizaje y mecanismos biológicos diferentes de este fenómeno.

* Dirección de contacto: Dr. Andrés Molero Chamizo. Facultad de Ciencias de la Educación, Departamento de Psicología. Universidad de Huelva. Campus del Carmen, Avenida de las Fuerzas Armadas s/n. 21071 Huelva. Tfno: 959219503. Fax: 959219201. E-mail: andres.molero@dpsi.uhu.es

Tabla 1. Resumen de algunos procedimientos conductuales empleados en el estudio de fenómenos complejos de aprendizaje (A, B y C: estímulos condicionados; +: estímulo incondicionado; RC: respuesta condicionada; traducido de Gallo et al., 1999, con permiso de los autores).

	Fase I	Fase II	Test	Resultado
Condicionamiento clásico				
<i>Excitatorio</i>		A+	A	RC
<i>Inhibitorio</i>	A+	AB	B	B adquiere propiedades inhibitorias
Tareas de competición entre claves				
<i>Bloqueo</i>	A+	AB+	B	RC reducida
<i>Ensoñamiento</i>		AC+	C	RC reducida
Tareas de condicionamiento de compuestos simultáneos				
<i>Patrón negativo</i>	A+, B+	AB	A, B, AB	A(B)= RC; AB= no RC
<i>Patrón positivo</i>	A, B	AB+	A, B, AB	A(B)= no RC; AB= RC
Tareas de condicionamiento de compuestos seriales				
<i>Occasion setting</i>	A...B+	B	B	RC sólo si A está presente
<i>Precondicionamiento sensorial</i>	A...B	B+	A	RC
<i>Condicionamiento de segundo orden</i>	B+	A...B	A	RC
Tareas con cambios en el valor del reforzador				
<i>Contraste negativo</i>	A+++	A+	A	RC reducida
<i>Contraste positivo</i>	A+	A+++	A	RC incrementada
Efectos de la preexposición				
<i>Atenuación de neofobia</i>	A		A	Incremento en la ingestión
<i>Inhibición latente</i>	A	A+	A	RC reducida
<i>preexposición del EI</i>	+	A+	A	RC reducida
<i>Irrelevancia aprendida</i>	A/+	A+	A	RC reducida
<i>Aprendizaje perceptual</i>	A, B	A+, B	A, B	Incremento en la discriminación

CARACTERÍSTICAS DE LA INHIBICIÓN LATENTE

En aprendizaje animal, el término inhibición latente (IL) hace referencia a una reducción en la respuesta condicionada a un estímulo que ha sido preexposto previamente sin ser reforzado. Este fenómeno se reproduce fácilmente en laboratorio mediante la preexposición en un grupo de sujetos del estímulo que posteriormente será condicionado; la ejecución de este grupo se compara con la de un grupo control no preexposto a dicho estímulo. Ambos grupos pueden establecer una asociación entre el estímulo condicionado (EC) y el estímulo incondicionado (EI). Sin embargo, la respuesta condicionada (RC) del grupo preexposto será menor que la del grupo control, es decir, expresará inhibición latente.

El origen del término se remonta a un experimento de Lubow y Moore (1959) en el que intentaron diseñar un condicionamiento análogo al aprendizaje latente. Esperaban encontrar con ello un efecto de facilitación como resultado de la preexposición al estímulo, al modo del aprendizaje latente o el preconditionamiento sensorial. No sólo no encontraron tal mejora en el aprendizaje, sino que la preexposición del estímulo interfirió claramente con su posterior asociación. Decidieron entonces denominar al fenómeno “inhibición latente”; *latente* porque el experimento inicialmente fue diseñado para demostrar un aprendizaje “latente” (esto es, un aprendizaje que no era visible hasta la aplicación de un test ulterior en condiciones apropiadas). *Inhibición* porque el estímulo preexposto reducía el aprendizaje (no porque implicase algún proceso inhibitorio). De este modo, “inhibición latente” derivaba del término “aprendizaje latente”, si bien en su caso señalaba tan sólo un decremento en la ejecución.

El fenómeno de inhibición latente es robusto y está presente en una amplia variedad de especies, así como en numerosas condiciones de prueba (Lubow, 1989). En todos los mamíferos probados existe tal efecto, y ha sido demostrado con procedimientos que van desde el AAG (Dibattista et al., 2003) hasta la supresión condicionada, el condicionamiento clásico de varias respuestas, la evitación condicionada o el condicionamiento instrumental apetitivo (Lubow, 1989). Dado este amplio rango de especies y condiciones, probablemente el fenómeno tenga un significado biológicamente adaptativo (Young et al., 2005). La adquisición de inhibición latente puede favorecer la discriminación entre los estímulos que controlan la respuesta condicionada en una determinada situación (Bethus et al., 2005). Los estímulos expuestos que no han sido previamente reforzados se tornan débiles para controlar el comportamiento. Por el contrario, el estímulo novedoso adquiere en comparación mayor fuerza asociativa. Los organismos están ciertamente inundados en la naturaleza de una potencial

red de estímulos. Cualquier mecanismo que permita seleccionar fiablemente los estímulos que han de formar nuevas asociaciones (en algunos casos probablemente necesarias para la supervivencia), y que controlarán el comportamiento, tendrá que ser reconocido como necesario para la evolución de una especie (Lubow, 1973). Por tanto, parece claro que para formar convenientemente nuevas asociaciones que resulten válidas y eficientes en la supervivencia de un organismo es necesario un proceso rápido que permita discriminar aquellos estímulos familiares que no han tenido consecuencias en el pasado.

En investigación animal se ha descrito un número amplio de variables que afectan al fenómeno de inhibición latente (Rodríguez y Alonso, 2002), como por ejemplo el número de estímulos preexposiciones y su especificidad, duración e intensidad (Lubow, 1973), el intervalo entre estímulos durante la preexposición, y entre la preexposición y la adquisición (en el paradigma de AAG véase McLaurin et al., 1963), la interacción entre la duración de los estímulos preexposiciones y la demora entre preexposición y condicionamiento (Lubow, 1989), el intervalo entre adquisición y test (Lubow, 1989), y los cambios de contexto.

La influencia de estas variables, así como el propio fenómeno de IL en sí, se ha tratado de explicar desde distintas teorías. Por lo común, el efecto de la preexposición se ha interpretado siguiendo dos puntos de vista diferentes. Desde uno de ellos se considera que la preexposición al EC puede inducir un fallo en el establecimiento de la asociación con el EI. Desde el otro se asume que esta preexposición puede provocar un fallo en la expresión de la RC en la prueba de recuperación, sin que se vea afectada en sí la asociación EC-EI (Bouton, 1993; Miller y Oberling, 1998). Por su parte, las teorías que describen el fenómeno de IL como un fallo en la asociación entre estímulos pueden ser divididas en dos grandes grupos (Schmajuk et al., 1996). El primero de ellos incluye aquellas teorías que defienden una reducción en la asociabilidad del EC, debida a la preexposición, y el consiguiente retraso en la adquisición de la asociación EC-EI. En el segundo grupo de teorías se acepta el hecho de que el EC establece asociaciones durante la preexposición, las cuales posteriormente interfieren con la asociación EC-EI durante la fase de condicionamiento (Hall, 1991).

La idea de una reducida asociabilidad del EC debida a la preexposición puede entenderse, a su vez, a partir de los conceptos de novedad y de validez predictiva. Para algunos autores es crítica la comparación entre lo observado y lo predicho, y, en este caso, tanto la novedad del EC (Schmajuk y Moore, 1985), o del EI (Pearce y Hall, 1980),

como la eficacia del EC (McLaren et al., 1989; Wagner, 1978) se convierten en conceptos especialmente relevantes en cuanto a la asociabilidad. Por otro lado, también se ha propuesto que la asociabilidad de un EC depende más de su validez predictiva. En IL la ausencia de reforzador puede predecirse no sólo por el EC, sino también por otros estímulos (Gluck y Myers, 1993; Lubow, 1989; Mackintosh, 1975; Schmajuk y Moore, 1985), de modo que el EC pierde, en consecuencia, valor predictivo.

Ciertamente el fenómeno de inhibición latente puede deberse o bien a un efecto de la preexposición del EC sobre la asociación, o bien al efecto de ésta sobre la recuperación de información (Schmajuk et al., 1996). Los resultados obtenidos en los estudios de inhibición latente, y que han sido aquí descritos, nos hacen pensar que, en conjunto, cada teoría presenta alguna limitación en su intento de explicar un determinado aspecto del fenómeno de IL. Una explicación completa probablemente requiera la combinación de ciertos mecanismos propuestos por diversas posturas. Aun a pesar de esta limitación, cada una permite establecer predicciones que pueden ser probadas y que son de especial relevancia en el estudio de las bases neurales de la IL y, en algunos casos, de los posibles efectos del contexto en este fenómeno.

El fenómeno de IL ha sido investigado con procedimientos tales como el condicionamiento de evitación, la supresión condicionada, el condicionamiento palpebral y de la respuesta de la membrana nictitante, el condicionamiento clásico y defensivo de numerosas respuestas, el condicionamiento de la respuesta de orientación, diversas tareas dentro del aprendizaje de discriminación, y el aprendizaje aversivo gustativo. En el siguiente apartado serán revisadas brevemente las características de este último paradigma, el cual, por lo demás, ha sido ampliamente utilizado por su robustez y facilidad de replicación en laboratorio.

INHIBICIÓN LATENTE EN APRENDIZAJE AVERSIVO GUSTATIVO

El condicionamiento de una aversión gustativa ha servido como herramienta de conocimiento en diversas áreas de investigación (Gallo y Cándido, 1995b; Gallo et al., 1999; Riley y Tuck, 1985) desde que se diseñó por primera vez su procedimiento en laboratorio (García et al., 1955). Este paradigma de aprendizaje consiste en asociar un sabor identificable con determinadas consecuencias internas, de modo que se produzca un cambio en el valor hedónico del sabor y una aversión al mismo que será objeto de medida (Bures et al., 1998). El efecto de inhibición latente ha sido extensamente demostrado en este paradigma (véase Archer et al., 1985;

Best, 1982; Hall, 1991; Hall y Channell, 1986; Klamer et al., 2005; Lubow, 1973, 1989). La preexposición no reforzada a un sabor particular reduce la magnitud de la aversión gustativa condicionada cuando posteriormente este sabor se asocia con malestar gastrointestinal. La aversión gustativa inducida experimentalmente es mayor para un sabor nuevo condicionado que para un sabor preexpuesto y posteriormente emparejado con algún agente tóxico. Esta reducción en la respuesta es exactamente la misma que la que se obtiene mediante preexposición en los experimentos convencionales de condicionamiento clásico.

La demostración de inhibición latente en condicionamiento aversivo gustativo requiere un procedimiento de varias fases durante la adquisición del aprendizaje. Por lo común, el procedimiento incluye una primera fase de preexposición del estímulo y una segunda de condicionamiento. El efecto de la preexposición sobre la magnitud de la aversión se mide a continuación en una tercera fase de prueba, y se compara con la aversión adquirida por animales no preexpuestos al sabor (Best y Gemberling, 1977; Revusky y Bedarf, 1967). La interpretación de los resultados es más compleja bajo este procedimiento de tres fases, puesto que las diferencias obtenidas en la prueba pueden ser debidas o bien a un efecto sobre la fuerza de la asociación EC-EI, o bien a un efecto directo de la preexposición del estímulo sobre la recuperación durante la prueba.

El aprendizaje aversivo gustativo es uno de los paradigmas más empleados en el estudio de la inhibición latente. Frente a otros paradigmas, como el condicionamiento de evitación y la supresión condicionada, el condicionamiento aversivo gustativo permite emplear una amplia variedad de estímulos condicionados e incondicionados diferentes. En los estudios de inhibición latente, el sabor dulce de la sacarina ha sido habitualmente el EC más utilizado (Lubow, 1989). No obstante, otros muchos estímulos condicionados también han sido empleados en este paradigma (Molero, 2004) (véase tabla 2). Por otra parte, el sabor diluido en agua o en forma de fluido ha sido la forma convencional de presentación del EC, si bien pueden hallarse algunos pocos casos en los que se ha utilizado directamente algún tipo de comida (para una revisión véase Lubow, 1989; Riley y Tuck, 1985). Otro ejemplo de EC peculiar lo constituye el olor; se ha observado un efecto de inhibición latente para el olor a limón (Rudy y Cheatle, 1977, 1978) y a algunas fragancias del tipo del eucalipto (Westbrook et al., 1981), e incluso para olores no relacionados con comida (Millard, 1982). Más excepcionalmente, la preexposición a algunas propiedades contenidas en los alimentos (Mitchell et al., 1975), así como al propio color de la comida (Martin et al., 1977), también ha inducido inhibición latente.

Tabla 2. Estímulos condicionados e incondicionados empleados en el paradigma de inhibición latente del aprendizaje aversivo gustativo (LiCl: cloruro de litio; i.p.: intraperitoneal).

<u>Estímulos Condicionados</u>	<u>Estímulos Incondicionados</u>
Alcohol	LiCl i.p.
Café	LiCl oral
Planta del Arce	Rotación corporal inducida
Sacarosa	Lactosa oral (en altas dosis)
Pienso o comida de laboratorio	Nicotina
Metadona	Morfina
Caseína	Cocaína
Vinagre	Ejercicio físico intenso (natación forzada, rueda giratoria, etc.)
Polvo de nuez negra	
Vainilla	
Salino	
Zumo de uva	
Chocolate en leche	
Whisky	
Agua	

Como puede comprobarse, la adquisición de inhibición latente en el paradigma de aprendizaje aversivo gustativo se extiende a un gran número de condiciones experimentales. El efecto de la preexposición se obtiene con un amplio rango de sabores que van desde los más apetitosos, como el dulce o el salado, hasta aquellos otros menos preferidos, como el ácido, así como con otros estímulos relacionados y no relacionados con la comida. A todo lo cual hay que añadir el hecho de que el efecto se obtiene independientemente del tipo de EI empleado en el condicionamiento.

SUBSTRATOS NEURALES DE LA INHIBICIÓN LATENTE

Desde los años 60 la investigación en neurociencia ha aportado continua y valiosa información respecto al substrato neural de la inhibición latente, que aún continúa enriqueciéndose hoy día (Bills et al., 2005; Klamer et al., 2005; Stevenson y Gratton, 2004; Traverso et al., 2003). En numerosos trabajos se ha estudiado la participación de la región hipocampal y la vía dopaminérgica mesolímbica en el circuito cerebral responsable de la IL. Algunos datos también parecen implicar a la corteza entorrinal, la amígdala y la vía dopaminérgica nigroestriada. Dado que son varias las estructuras y áreas propuestas, el objetivo de este apartado es describir los numerosos hallazgos que parecen demostrar la participación de cada una de

estas estructuras y vías nerviosas en inhibición latente, cuando se han utilizado diversos procedimientos experimentales para su estudio.

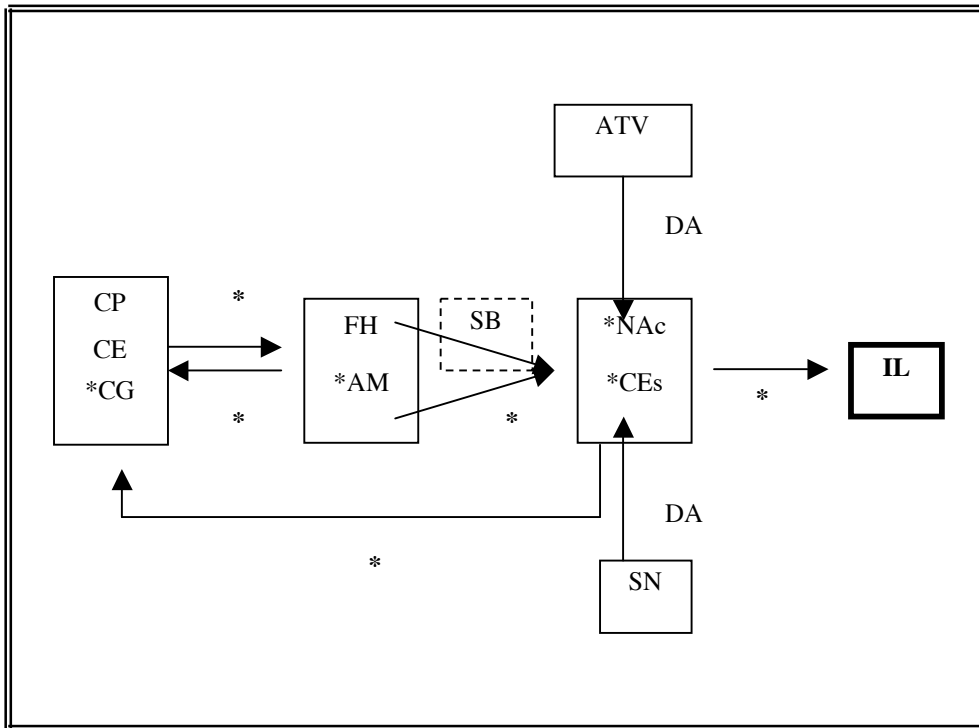


Figura 1. Posibles regiones cerebrales y vías nerviosas implicadas en inhibición latente. La necesaria participación del núcleo accumbens, núcleo estriado, hipocampo o amígdala, o incluso de algunas áreas corticales, parece estar sujeta al tipo de procedimiento conductual empleado. Por ejemplo, las áreas y vías que han sido propuestas en inhibición latente del aprendizaje aversivo gustativo aparecen señaladas con un asterisco (Am: amígdala; ATV: área tegmental ventral; CE: corteza entorrinal; CEs: cuerpo estriado; CG: corteza gustativa; CP: corteza prefrontal; DA: dopamina; FH: formación hipocampal; IL: inhibición latente; NAc: núcleo accumbens; SN: sustancia negra mesencefálica; SB: Subiculum).

Aunque resulta difícil integrar los complejos y confusos resultados obtenidos acerca de la neurobiología de la IL, algunas teorías recientes han propuesto posibles mecanismos responsables de este fenómeno (Weiner y Feldon, 1992, 1997; Weiner et al., 1995). En la figura 1 aparecen representadas las posibles estructuras cerebrales y conexiones que han sido propuestas en los estudios de inhibición latente. Como se verá más adelante, algunas investigaciones sugieren que ciertas regiones del sistema nervioso central son más relevantes que otras cuando se emplea un determinado procedimiento conductual (como por ejemplo, el aprendizaje aversivo gustativo). En los siguientes apartados se intentará resumir la extensa evidencia acerca de la neurobiología de este fenómeno en general y, específicamente, en aprendizaje aversivo gustativo.

REGIÓN HIPOCAMPAL Y NÚCLEO ACCUMBENS

Los primeros estudios neuroanatómicos de la IL (allá por los años sesenta y setenta) se centraron en el papel del hipocampo, a tenor de las teorías atencionales de predominio en aquellos momentos (Ackil et al., 1969; Solomon y Moore, 1975). Tal y como postulaban los modelos de aprendizaje de Mackintosh (1975) y de Pearce y Hall (1980), la aproximación al estudio de las bases neurales de la IL pasaba por una región a la que se le atribuía la capacidad de “desanteder” estímulos irrelevantes (Schmajuk y Moore, 1985; Solomon, 1980). Desde entonces, distintas manipulaciones llevadas a cabo en la región hipocampal han aportado numerosos datos que no siempre han ido en la misma dirección. Por ejemplo, Salafia y Allan (1980a,b, 1982) y Salafia (1987) hallaron que la estimulación eléctrica del hipocampo durante la preexposición o el condicionamiento podía producir indistintamente atenuación o facilitación de la IL. DeVietti y colaboradores (1982) observaron incluso que, bajo ciertas condiciones, la inhibición latente era interrumpida por la mera colocación de un electrodo en el hipocampo dorsal.

Algunos estudios han señalado que la lesión hipocampal no tiene efecto en IL o que incluso la potencia, aunque la mayor parte de las investigaciones informa de un efecto interruptor. Los primeros experimentos de lesión hipocampal demostraron un consistente bloqueo de la IL en varios procedimientos, incluyendo el aprendizaje aversivo gustativo (McFarland et al., 1978). Pero similares resultados se obtenían también con lesiones del área septal (Burton y Toga, 1982; Toga y Burton, 1979; Weiss et al., 1974). En los últimos años el efecto de la lesión hipocampal no se ha confirmado y los resultados continúan siendo contradictorios. Así, Buhusi y colaboradores (1998) sugieren que, dependiendo del protocolo experimental

(concretamente el procedimiento y el tiempo de preexposición al EC), la percepción de novedad (y, consecuentemente, la magnitud de la IL) en animales con lesión hipocampal puede ser mayor, igual o menor que la de los animales no lesionados. Otros investigadores proponen que la región implicada en el fenómeno de IL ocupa una extensión mayor que la del hipocampo propiamente, y puede abarcar el fornix (Cassaday et al., 1993), el subiculum (Weiner y Feldon, 1997) y toda el área septohipocampal (Gallagher et al., 1987; Gray et al., 1995). Lo cierto es que la lesión del hipocampo ha mostrado tener diversos resultados. Por ejemplo, en algunos trabajos se ha informado de una ausencia de efecto en IL con lesiones del hipocampo dorsal empleando procedimientos como la respuesta emocional condicionada (Coutureau, et al., 1999), el aprendizaje asociativo discriminativo (Shohamy et al., 2000) o el condicionamiento aversivo gustativo (Gallo y Cándido, 1995a). Esta ausencia de efecto también se ha hallado con lesiones del hipocampo ventral (Clark et al., 1992), aunque existe un informe en el que la lesión excitotóxica selectiva de las células neonatales del hipocampo ventral se asoció a una interrupción de la aparición del fenómeno de IL en la pubertad (Grecksch et al., 1999). Únicamente empleando paradigmas de aprendizaje aversivo gustativo se ha obtenido una potenciación del fenómeno con lesión electrolítica (no selectiva de los cuerpos celulares) (Purves et al., 1995) o excitotóxica (potencialmente selectiva de los cuerpos celulares) (Reilly et al., 1993) del hipocampo. Y la confusión se hace aún más evidente, ya que en numerosas ocasiones la lesión hipocampal ha atenuado o interrumpido el fenómeno de IL (Baxter et al., 1997; Christiansen y Schmajuk, 1993; Good y Macphail, 1994; Han et al., 1995; Honey y Good, 1993; Kaye y Pearce, 1987a,b; Schmajuk et al., 1994; Weiner y Feldon, 1997; Yee et al., 1995). En resumen, la naturaleza de la participación del hipocampo en inhibición latente parece depender de las variaciones experimentales. El hecho de que la lesión hipocampal pueda interrumpir o potenciar la inhibición latente hace pensar que existen mecanismos complejos para este fenómeno (Weiner y Feldon, 1997) sensibles a los procedimientos empleados para su estudio (Buhusi et al., 1998).

Puesto que existen conexiones hipocampales (y de la amígdala) con el núcleo accumbens (Groenewegen et al., 1999), y toda vez que se ha demostrado la participación del sistema dopaminérgico mesolímbico en el fenómeno de IL (Bethus et al., 2003; Lubow, 1989; Weiner y Feldon, 1997), parece probable que el mecanismo neural que subyace a este fenómeno incluya más de una conexión y entre diversos sistemas neuroquímicos. Al parecer, la inhibición latente no requiere un sistema noradrenérgico intacto. Tampoco la neurotransmisión colinérgica parece ser

necesaria, aunque en este último caso existe cierta controversia (Baxter et al., 1997; Dougherty et al., 1996; Lubow, 1989). Sin embargo, los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos han demostrado intervenir drásticamente en el desarrollo de la inhibición latente (Molodtsova, 2003). La depleción serotoninérgica inducida por la administración de paraclorofenilalanina (Solomon et al., 1978), así como la lesión del núcleo del rafe dorsal (principal grupo de células productoras de serotonina en el sistema nervioso central) (Lorden et al., 1983; Solomon et al., 1980), interrumpe la IL. El incremento de la actividad dopaminérgica inducido por sustancias con efectos agonistas (o de potenciación) de la dopamina, como por ejemplo la amfetamina (Russig et al., 2003), o por bajas dosis de neurolepticos, que bloquean los autorreceptores inhibitorios de dopamina, también interrumpe la expresión de inhibición latente (Lubow, 1989; Weiner y Feldon, 1997; Weiner et al., 1988). Por el contrario, la administración de antagonistas dopaminérgicos (y como prototipo el neuroleptico haloperidol) incrementa el efecto de IL (Christison et al., 1988; Russig et al., 2003; Solomon et al., 1981; Weiner y Feldon, 1987; Weiner et al., 1987; Weiner et al., 1981; Weiner et al., 1984; Weiner et al., 1988).

Estos mismos efectos se obtienen con manipulaciones dopaminérgicas selectivas del núcleo accumbens (Weiner y Feldon, 1997). Así pues, estos resultados apoyan la idea de que las conexiones dopaminérgicas y serotoninérgicas entre la región septohipocampal y el núcleo accumbens constituyen un mecanismo esencial en inhibición latente (Lubow, 1989). Más exactamente, la activación dopaminérgica del núcleo accumbens podría bloquear el efecto de IL, mientras que la desactivación de esta área (tal vez inducida por neurotransmisión serotoninérgica) lo induciría. Ante estos hallazgos se han elaborado complejas teorías acerca del circuito cerebral responsable del fenómeno. El modelo "interruptor" de la inhibición latente (Weiner y Feldon, 1997) es un claro ejemplo de ello. Fundamentalmente propone al hipocampo y a los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos mesolímbicos, y sus conexiones inhibitorias y excitatorias, como elementos clave en la formación de este fenómeno. Cuando un estímulo es preexpuesto, según la teoría, el input serotoninérgico hipocampal inhibe, via el subiculum, el mecanismo interruptor dopaminérgico que ejerce el núcleo accumbens sobre la IL. Esto podría explicar los aparentes resultados contradictorios obtenidos con lesiones hipocampales, según el daño hubiera afectado o no selectivamente a la conexión subicular. Una posterior ampliación de esta hipótesis implicó específicamente al subterritorio "shell", o externo, del núcleo accumbens en la expresión de inhibición latente, y al subterritorio "core", o central, en el efecto interruptor de esta respuesta. Esta teoría también considera la posibilidad de que otras regiones

intervengan en el circuito neural básico mediando exclusivamente el efecto interruptor de la IL y, por consiguiente, dejando intacta la expresión de esta respuesta cuando son lesionadas. Las áreas candidatas propuestas para esta función son la amígdala, la corteza prefrontal medial y el estriado. La participación de estas estructuras en el fenómeno de IL será objeto del siguiente subapartado.

Los abundantes datos experimentales descritos hacen pensar, pues, que la región septohipocampal y el sistema dopaminérgico mesolímbico intervienen de algún modo en la expresión de IL, aunque no todos los resultados sean consistentes. Ello no excluye que otras áreas puedan de alguna manera modular este circuito básico, tal y como proponen Weiner y Feldon (1997) en su teoría de la interrupción. Además, esta teoría puede verse completada y elaborada con la posibilidad de que los mecanismos de la IL sean sensibles al procedimiento conductual empleado (Buhusi et al., 1998).

ÁREAS CORTICALES, AMÍGDALA Y ESTRIADO

La actividad de algunas regiones corticales también ha sido investigada en relación con el fenómeno de inhibición latente. Puesto que la corteza prefrontal mantiene conexiones bien establecidas con el núcleo accumbens (Grace, 1991; Groenewegen et al., 1990; Zahm y Brog, 1992), la posible participación de esta zona de la corteza en IL no ha pasado desapercibida. La lesión electrolítica y excitotóxica de la corteza prefrontal medial no interrumpe IL (Joel et al., 1997; Weiner y Feldon, 1997). Tampoco la manipulación dopaminérgica en esta zona ha afectado a la expresión de este fenómeno. La inyección de apomorfina (agonista dopaminérgico), y de antagonistas dopaminérgicos (que reducen la neurotransmisión mediada por dopamina), directamente en la corteza prefrontal medial no impide el efecto de la preexposición a un estímulo (Broersen, et al., 1996). Estos resultados, no obstante, no obligan a descartar la posibilidad de una participación cortical en inhibición latente. El modelo de interrupción de IL propuesto por Weiner y Feldon (1997) sugiere que la corteza prefrontal medial (así como el estriado y la amígdala) interviene exclusivamente en el proceso interruptor de IL actuando en el territorio "core" del núcleo accumbens. Por lo tanto, la lesión cortical sólo estaría afectando a esta influencia en la interrupción del fenómeno, dejando intacto, consiguientemente, el efecto de la preexposición.

Por otro lado, los resultados obtenidos con lesiones de la corteza entorrinal apuntan a una posible participación de esta zona en el fenómeno de IL. La lesión excitotóxica de la corteza entorrinal interrumpe la

inhibición latente en diversos paradigmas (Coutureau et al., 1999; Oswald et al., 2002; Shohamy, et al., 2000). De igual modo, técnicas de registro celular en inhibición latente han mostrado actividad de las células y producción temprana de proteína c-fos en la corteza entorrinal durante la preexposición (Sotty et al., 1996).

La función de otras áreas corticales en distintos procedimientos de inhibición latente también ha sido analizada. La IL ha servido como instrumento para estudiar, entre otras cosas, la memoria gustativa. Así por ejemplo, se ha demostrado que la inyección sistémica de ketamina (antagonista del receptor celular *N*-metil-*D*-aspartato [NMDA]) tras cada preexposición interrumpe IL del condicionamiento aversivo gustativo. Este efecto interruptor desaparece cuando se inactiva reversiblemente la corteza gustativa mediante tetrodotoxina (agente que incide temporalmente en la permeabilidad de la membrana celular al sodio) después de cada preexposición (Gallo et al., 1998). Puesto que el empleo de diversos antagonistas de este receptor no ha afectado al fenómeno de IL en otras tareas de aprendizaje (Robinson, et al., 1993; Weiner y Feldon, 1992), es posible que la corteza gustativa participe selectivamente en IL del aprendizaje aversivo gustativo. Ello es congruente con los resultados obtenidos en este paradigma por Rosenblum y colaboradores (1993) inactivando la corteza gustativa durante la preexposición mediante inhibidores de la síntesis de proteínas. El hecho de que tal intervención impida el fenómeno de IL sugiere un papel crucial de esta zona en memoria gustativa. Nuevamente, estos resultados animan a pensar que las características específicas de cada procedimiento de aprendizaje determinan fuertemente las áreas implicadas en inhibición latente.

Por último, el cuerpo estriado y la amígdala también han sido propuestos como parte importante del mecanismo que subyace al fenómeno de IL. Como se ha apuntado anteriormente, para Weiner y Feldon (1997) la actividad de estas estructuras se limita a ejercer una influencia interruptora en IL. Esto explicaría algunos de los resultados obtenidos con lesiones de la amígdala y del estriado en este fenómeno. En este sentido, Weiner y colaboradores (1995) han informado de que la lesión electrolítica (que destruye tanto los cuerpos celulares como las fibras de paso) de la amígdala basolateral deja intacta la respuesta de IL. En cambio, Hatfield y colaboradores (1996) han observado que la lesión excitotóxica del núcleo amigdalino basolateral sí interfiere con el efecto de la preexposición, aunque estos resultados no se obtienen con lesiones excitotóxicas del núcleo central de la amígdala. Igualmente, en una tarea de condicionamiento apetitivo, Coutureau y colaboradores (2001) interrumpieron el efecto de inhibición latente en animales con lesión en la amígdala basolateral. Los

autores concluyeron que las conexiones entre la amígdala basolateral y la corteza entorrinal son cruciales en la formación de inhibición latente. La biología molecular ha aportado también numerosa información que sugiere que la participación de la amígdala en IL está mediada por la actividad de los receptores celulares NMDA de glutamato. El bloqueo de estos receptores en el núcleo basolateral amigdalino mediante antagonistas impide la expresión de IL en una tarea de miedo condicionado (Schauz y Koch, 2000). A tenor de este efecto los autores proponen que, al menos en miedo condicionado, la presentación no reforzada de un estímulo induce cambios en la neurotransmisión de la amígdala basolateral dependientes del receptor celular NMDA, y estos cambios son probablemente necesarios en inhibición latente del miedo condicionado.

Por otra parte, se ha comprobado que la lesión excitotóxica del núcleo amigdalino central no afecta a la IL en una tarea de condicionamiento apetitivo Pavloviano (Holland y Gallagher, 1993). Sin embargo, mediante técnicas de registro celular, Radulovic y colaboradores (1998) han observado una intensa producción de proteína c-fos en las neuronas de la amígdala central (es decir, una intensa actividad celular), que correlacionaba con el decremento en la respuesta inducido por habituación de un estímulo. Así pues, aunque se desconoce la posible función de la amígdala en el fenómeno de inhibición latente, los datos parecen ser más consistentes en el caso de la amígdala basolateral que en el de otros núcleos de esta área. Además, los diferentes hallazgos respecto a la amígdala también parecen ser compatibles con la hipótesis de que las regiones cerebrales determinantes en IL pueden variar dependiendo de los procedimientos de aprendizaje utilizados.

Al igual que la amígdala, se ha propuesto que la actividad del estriado también podría ser relevante en la formación de inhibición latente (Wilkinson et al., 1994). Recientemente, en un paradigma de aversión condicionada al olor, Jeanblanc y colaboradores (2003) observaron que el estímulo olfativo condicionado inducía un incremento dopaminérgico de hasta un 100% en la parte anterior del estriado dorsal en aquellos animales que habían sido preexpuestos. No encontraron cambios significativos en la actividad dopaminérgica de esta región en los sujetos no preexpuestos. La zona más caudal del estriado dorsal mostró un incremento similar en ambos grupos, así como en sujetos no condicionados. Obviamente, concluyeron que las células dopaminérgicas de la parte anterior del estriado dorsal están implicadas en el fenómeno de inhibición latente. La participación del estriado en el circuito dopaminérgico involucrado en inhibición latente también ha sido investigada empleando técnicas de lesión. En un estudio llevado a cabo por Konstandi y Kafetzopoulos (1993), la supresión de IL

inducida por administración sistémica de *d*-anfetamina se incrementó significativamente en animales con lesión en el estriado frente a controles operados no lesionados. En animales con lesión en el núcleo accumbens las diferencias respecto al grupo con falsa lesión fueron marginales. Ante estos resultados, Konstandi y Kafetzopoulos (1993) consideran que el cuerpo estriado juega un papel esencial en la interrupción de IL inducida por anfetamina. Además, postulan que tanto el núcleo accumbens como el estriado pueden representar un sistema funcionalmente común en la expresión de IL, aunque diferentes manipulaciones experimentales pueden implicar más a una o a otra estructura. Las probables relaciones entre estriado y accumbens en IL han sido consideradas en no pocas ocasiones (Ellenbroek et al., 1997; Killcross y Robins, 1993; Weiner y Feldon, 1997). La administración de anfetamina intra-accumbens e intra-estriado ha ofrecido diversos resultados. En la mayor parte de los estudios, el incremento dopaminérgico inducido por algún agonista en el núcleo accumbens, pero no en el estriado, se ha asociado a una interrupción o a un decremento en IL (Solomon y Statton, 1982; Young et al., 1993). No obstante, en algunos casos la manipulación dopaminérgica en el estriado sí ha afectado a la inhibición latente, como por ejemplo en aprendizaje aversivo gustativo (Ellenbroek et al., 1997). Así pues, estos hallazgos son particularmente relevantes por cuanto sugieren que, como mínimo, no todas las estructuras cerebrales implicadas intervienen por igual en el fenómeno de IL cuando se emplean determinados procedimientos (Buhusi et al., 1998; Konstandi y Kafetzopoulos, 1993).

MECANISMO NEURAL DE LA INHIBICIÓN LATENTE EN APRENDIZAJE AVERSIVO GUSTATIVO

Como se ha podido observar en los apartados anteriores, las primeras teorías que explicaban el fenómeno de inhibición latente proponían un único mecanismo y consideraban que éste era común a todos los paradigmas de aprendizaje. En consecuencia, la investigación sobre sus bases neurales se había dirigido a localizar e identificar, en función de la teoría subyacente, una zona o circuito celular responsable del mecanismo de aprendizaje propuesto. En general han predominado las interpretaciones que defienden que los cambios atencionales, o en la percepción de la novedad, son los responsables de la reducción en la asociabilidad del EC. Por otro lado, cabe destacar las grandes discrepancias que han surgido a partir de los resultados obtenidos en experimentos similares. Ello es especialmente cierto en aquellos casos en los que se ha empleado el AAG como paradigma conductual.

Como han señalado Buhusi y colaboradores (1998), la asunción ampliamente aceptada de que la lesión del hipocampo dorsal interfiere con la expresión de IL (McFarland et al., 1978) ha sido cuestionada en algunos estudios en los que dicha lesión no ha interferido (Gallo y Cándido, 1995a) o ha facilitado el efecto de la preexposición (Honey y Good, 1993; Purves et al., 1995; Reilly et al., 1993b). El paradigma de AAG parece ser, de entre la práctica totalidad de procedimientos empleados, el modelo de aprendizaje que más información ha aportado en cuanto a la neurobiología de la IL. La mayor parte de los resultados obtenidos empleando este paradigma señala que no es necesaria la integridad del hipocampo para inducir este fenómeno. Más aún, la interrupción de IL que consistentemente se consigue mediante inyecciones intracerebrales de anfetamina en el núcleo accumbens (Weiner y Feldon, 1997; Weiner et al., 1988) no parece poder reproducirse con la misma facilidad en el AAG (Ellenbroek et al., 1997). En cambio, otras estructuras, como el estriado, sí parecen intervenir en este paradigma. Así por ejemplo, Ellenbroek y colaboradores (1997) han encontrado que la administración intracerebral de anfetamina en el estriado, pero no en el núcleo accumbens, induce una significativa reducción de la inhibición latente en el aprendizaje aversivo gustativo. Puesto que la inyección intracerebral de anfetamina provocó una significativa reducción en la ingesta durante la preexposición y el condicionamiento, los autores repitieron el experimento pero restringiendo en todos los animales las cantidades de fluido que eran presentadas en ambas fases. Con el consumo igualado entre los grupos, los resultados fueron idénticos. En consecuencia, para Ellenbroek y colaboradores (1997) el sistema dopaminérgico estriado es esencial en IL, al menos cuando se utiliza el paradigma de aprendizaje aversivo gustativo. A esta misma conclusión llegaron Turgeon y Reichstein (2002) empleando registros de la síntesis de proteína c-fos en las células del estriado. En un procedimiento de aversión gustativa condicionada encontraron que los animales preexpuestos mostraban significativamente menos células marcadas en el estriado (esto es, menos actividad celular) que los sujetos no preexpuestos. Dado que no hallaron correlación entre la cantidad de EC consumida en la prueba por el grupo preexpuesto y la actividad celular en forma de expresión temprana de proteína c-fos, los resultados no fueron atribuidos a la mayor cantidad ingerida por este grupo durante la prueba.

Así pues, el efecto de la preexposición al EC en el condicionamiento aversivo gustativo parece requerir ciertamente un mecanismo neural particular. Por todo ello, es posible concluir que las estructuras y vías de conexión que intervienen en la inhibición latente pueden variar en función de las características del procedimiento de aprendizaje empleado. El

procesamiento diferencial de los estímulos en cada caso y sus sistemas implicados pueden determinar la activación de uno u otro mecanismo en el mismo fenómeno de inhibición latente.

CONCLUSIONES

Como puede comprobarse, son muy numerosos y complejos los hallazgos obtenidos en los estudios de la neurobiología de la IL. Un ejemplo lo constituye el hecho de que la preexposición a un estímulo no predice necesariamente la respuesta aprendida (Boughner y Papini, 2006), y puede no sólo reducir el aprendizaje (Hall y Honey, 1989), sino que también puede facilitararlo (Gibson y Walk, 1956). El análisis detallado de estos y otros resultados puede llevar a plantear nuevas propuestas que permitan avanzar en el conocimiento de los mecanismos neurales del aprendizaje y la memoria.

En conjunto, los resultados descritos apuntan a la posibilidad de la existencia de mecanismos cerebrales responsables de IL independientes en función del paradigma comportamental empleado (Buhusi et al., 1998; Gallo y Cándido, 1995a; Gallo et al., 1998, 1999). Pueden encontrarse algunos argumentos a favor de esta hipótesis. Por una parte, la existencia de diferentes paradigmas que emplean convencionalmente estímulos de distintas modalidades sensoriales implica la participación de mecanismos sensorio-perceptivos independientes. En el caso de la IL del aprendizaje aversivo gustativo, tanto la detección de la novedad del EC como los procesos de memoria gustativa necesarios para que el EC se convierta en familiar parecen depender de la corteza insular gustativa. En efecto, se ha demostrado que la lesión de esta zona (Yamamoto et al., 1994), así como la inhibición de la síntesis de proteínas en la corteza insular mediante la inyección de anisomicina intracerebral (Rosenblum et al., 1993), impide la aparición de IL sin afectar a la adquisición de AAG. Por el contrario, la lesión excitotóxica de la región gustativa del tálamo no parece afectar a la inhibición latente del condicionamiento aversivo gustativo (Reilly et al., 2003).

Por otra parte, el procedimiento experimental necesario para inducir IL en AAG presenta ciertas peculiaridades con respecto a otros paradigmas. En primer lugar, las preexposiciones al EC pueden difícilmente considerarse como “no reforzadas”. Comúnmente, en los experimentos de IL la presentación del EC durante la preexposición no conlleva ninguna consecuencia. En cambio, en AAG la ingestión de la solución gustativa en animales privados de agua va acompañada de una reducción en la sed. Por lo tanto, en el efecto de la preexposición a un sabor cabría considerar el

papel de un posible aprendizaje apetitivo (cuyas bases neurales no están identificadas) interferente con el desarrollo de la posterior aversión. Además, tal y como proponen Buhusi y colaboradores (1998), en AAG el estímulo gustativo nuevo en realidad sustituye al sabor familiar del agua, con lo que puede ver así incrementada su percepción de novedad. Dichos autores consideran cierta esta idea ante el hecho de que las lesiones hipocampales inducen potenciación de IL únicamente cuando se emplea AAG (Honey y Good, 1993; Purves et al., 1995; Reilly et al., 1993). Existen igualmente informes que muestran que la lesión electrolítica del septum medial también incrementa la IL de una aversión gustativa condicionada (Turgeon et al., 2001). Así pues, no puede descartarse la posibilidad de que a lo largo de la evolución se haya desarrollado un mecanismo neural independiente para el fenómeno de IL cuando se trata de un aprendizaje vital mediante estímulos gustativos.

Los resultados aquí descritos acerca de la neurobiología de la IL en aprendizaje aversivo gustativo, y en otros paradigmas, pueden ayudar a comprender la complejidad de este fenómeno. Como se ha podido comprobar, existen numerosos informes que sugieren que aquellos mecanismos de inhibición latente propuestos con el empleo de ciertos procedimientos experimentales convencionales, no se corresponden con los que parecen deducirse de otros procedimientos particulares (Buhusi et al., 1998; Konstandi y Kafetzopoulos, 1993). Tal vez la manifiesta peculiaridad del aprendizaje aversivo gustativo y de sus sustratos neurales sea el ejemplo más evidente de la necesidad neurobiológica de mecanismos divergentes para la expresión de IL.

En resumen, parecen ser necesarios más estudios comparativos donde se empleen diversos procedimientos de aprendizaje para dilucidar la particular neurobiología de la inhibición latente. Un análisis detallado de estos resultados podría ayudar a confirmar o refutar la propuesta de mecanismos cerebrales independientes en este fenómeno de aprendizaje. No obstante, la diversidad de áreas cerebrales que han sido relacionadas con la IL y la discrepancia en las distintas investigaciones nos hacen concluir que el fenómeno incluye múltiples procesos y mecanismos neurales diferenciados, cuya activación puede depender del procedimiento conductual utilizado.

ABSTRACT

Experimental and neurobiological characteristic of latent inhibition in taste aversion learning paradigm. The behavioural procedure to induce taste aversion learning is sensitive to different alterations which involve complex processes of learning. Latent inhibition of the learned respond is one of these processes widely described in the paradigm of taste aversion. The main of this review is to show the experimental characteristics of latent inhibition in taste aversion learning and to describe the neurobiological mechanisms known in relationship with this phenomenon. As a whole the results suggest that the peculiar characteristics of taste aversion conditioning and of his neural basis can require different processes and nervous structures for latent inhibition in this learning. Conclusions: The brain mechanisms of some complex phenomena of learning (as for example latent inhibition) can vary, and even be independents, according to the used procedure.

REFERENCIAS

- Ackil, J.E., Mellgren, R.L., Halgren, C. y Frommer, G.P. (1969) Effects of CS preexposure on avoidance learning in rats with hippocampal lesions. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 69, 739-747.
- Archer, T., Sjöden, P.O. y Nilsson, L.G. (1985) Contextual control of taste aversion conditioning and extinction. En Balsam, P.D. y Tomie, A. (Eds.) *Context and Learning*. Hillsdale, N.J.: Lawrence Erlbaum, 225-271.
- Baxter, M.G., Holland, P.C. y Gallagher, M. (1997) Disruption of decrements in conditioned stimulus processing by selective removal of hippocampal cholinergic input. *Journal of Neuroscience*, 17, 5230-5236.
- Best, M.R. (1982) Nonassociative and associative sources of interference with the acquisition of a flavor aversion. En Commons, M.L., Herrnstein, R.J. y Wagner, A.R. (Eds.) *Quantitative Analyses of Behavior: Acquisition Processes*. Cambridge, Mass.:Ballinger, 3, 67-83.
- Best, M.R. y Gemberling, G.A. (1977) Role of short-term processes in the conditioned stimulus preexposure effect and the delay of reinforcement gradient in long delay taste-aversion learning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 3, 253-263.
- Bethus, I., Lemaire, V., Lhomme, M., Goodall, G. (2005) Does prenatal stress affect latent inhibition? It depends on the gender. *Behavioural Brain Research*, 158, 331-338.
- Bethus, I., Stinus, L. y Goodall, G. (2003) Chronic interferon-alpha potentiates latent inhibition in rats. *Behavioural Brain Research*, 144, 167-174.
- Bills, C., Schachtman, T.R., Serfozo, P., Spooen, W. P.J.M, Gasparini, F. y Simonyi, A. (2005) Effects of metabotropic glutamate receptor 5 on latent inhibition in conditioned taste aversion. *Behavioural Brain Research*, 157, 71-78.
- Boughner, R.L. y Papini, M.R. (2006) Appetitive latent inhibition in rats: Preexposure performance does not predict conditioned performance. *Behavioural Processes*, in press.

- Bouton, M.E. (1993) Context, time and memory retrieval in the interference paradigms of Pavlovian learning. *Psychological Bulletin*, *114*, 80-99.
- Broersen, L.M., Heinsbrock, R.P.W., DeBruin, J.P.C. y Olivier, B. (1996) Effects of local application of dopaminergic drugs into the medial prefrontal cortex of rats on latent inhibition. *Biological Psychiatry*, *40*, 1083-1090.
- Buhusi, C.V., Gray, J.A. y Schmajuk, N.A. (1998) Perplexing effects of hippocampal lesions on latent inhibition: a neural network solution. *Behavioural Neuroscience*, *112*, 316-351.
- Bures, J., Bermúdez-Rattoni, F., Yamamoto, T. (1998) *Conditioned taste aversion: Memory of a Special Kind*. Oxford New York, *1*, 1-10.
- Burton, H.A. y Toga, A.W. (1982) Successive discrimination performance improves with increasing numbers of stimulus preexposures in septal rats. *Behavioral and Neural Biology*, *34*, 141-151.
- Cassaday, H.J., Mitchell, S.N., Willians, J.H. y Gray, J.A. (1993) 5,7-Dihydroxytryptamine lesions in the fornix-fimbria attenuate latent inhibition. *Behavioral and Neural Biology*, *59*, 194-207.
- Christiansen, B.A. y Schmajuk, N.A. (1993) Latent inhibition: the effects of haloperidol and hippocampal lesions. *Abstract of Society of Neuroscience*, *19*, 798.
- Christison, G.W., Atwater, G.E., Dunn, L.A. and Kilts, C.D. (1988) Haloperidol enhancement of latent inhibition: relation to therapeutic action? *Biological psychiatry*, *23*, 746-749.
- Clark, A.J.M., Feldon, J. Y Rawlins, J.N.P. (1992) Aspiration lesions of rat ventral hippocampus disinhibit responding in conditioned suppression or extinction, but spare latent inhibition and the partial reinforcement extinction effect. *Neuroscience*, *48*, 821-829.
- Coutureau, E., Blundell, J.P. y Killcross, S. (2001) Basolateral amygdala lesions disrupt latent inhibition in rats. *Brain Research Bulletin*, *56*, 49-53.
- Coutureau, E., Galani, O., Gosselin, M., Majchrzak, M. y Di Scala, G. (1999) Entorhinal but not hippocampal or subicular lesions disrupt latent inhibition in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, *72*, 143-157.
- DeViets, T.L., Emmerson, R.Y. y Wittman, T.K. (1982) Disruption of latent inhibition by placement of an electrode in the dorsal hippocampus. *Physiological Psychology*, *10*, 46-50.
- Dibattista, D., Hollis-Walker, L. y Hague, L. (2003) The CS-preexposure effect in conditioned taste-aversion learning in golden hamsters. *The Journal of General Psychology*, *130*, 446-61.
- Dougherty, K.D., Salat, D. y Walsh, T.J. (1996) Intraseptal injection of the cholinergic immunotoxin 192-IgG saporin fails to disrupt latent inhibition in a conditioned taste aversion paradigm. *Brain Research*, *736*, 260-269.
- Ellenbroek, B.A., Knobbout, D.A. y Cools, A.R. (1997) The role of mesolimbic and nigrostriatal dopamine in latent inhibition as measured with the conditioned taste aversion paradigm. *Psychopharmacology*, *129*, 112-120.
- Gallagher, M., Meagher, M.W. y Bostock, E. (1987) Effects of opiate manipulations on latent inhibition in rabbits: sensitivity of the medial septal region to intracranial treatments. *Behavioral Neuroscience*, *101*, 315-324.
- Gallo, M. y Cándido, A. (1995a) Dorsal hippocampal lesions impair blocking but not latent inhibition of taste aversion learning in rats. *Behavioral Neuroscience*, *109*, 413-425.

- Gallo, M. y Cándido, A. (1995b) Reversible inactivation of dorsal hippocampus by tetrodotoxin impairs blocking of taste aversion selectively during the acquisition but not the retrieval in rats. *Neuroscience Letters*, 186, 1-4.
- Gallo, M., Ballesteros, M.A., Molero, A. y Morón, I. (1999) Taste aversion learning as a tool for the study of hippocampal and non-hippocampal brain memory circuits regulating diet selection. *Nutritional Neuroscience*, 2, 277-302.
- Gallo, M., Bielavska, E., Roldán, G. y Bures, J. (1998) Tetrodotoxin inactivation of the gustatory cortex disrupts the effect of the *N*-methyl-D-aspartate antagonist ketamine on latent inhibition of conditioned taste aversion in rats. *Neuroscience letters*, 240, 61-64.
- García, J., Kimmeldorf, D.J. y Koelling, R.A. (1955) Conditioned aversion to saccharin resulting from exposure to gamma radiation. *Science*, 122, 157-158.
- Gibson, E.J. y Walk, R.D. (1956) The effect of prolonged exposure to visually presented patterns on learning to discriminate them. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 49, 239-242.
- Gluck, M. y Myers, C. (1993) Hippocampal mediation of stimulus representation: A computational theory. *Hippocampus*, 3, 491-516.
- Good, M. y McPhail, E.M. (1994) Hippocampal lesions in pigeons (*Columba livia*) disrupt reinforced preexposure but not overshadowing or blocking. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 47, 263-291.
- Grace, A.A. (1991) Commentary-Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, 41, 1-24.
- Gray, J.A., Joseph, M.H., Hemsley, D.R., Young, A.M.J., Warburton, E.C., Boulenger, P., Grigoryan, G.A., Peters, S.L., Rawlins, J.N.P., Taib, C-T., Yee, B.K., Cassady, H., Weiner, I., Gal, G., Joel, D., Shadach, E., Shalev, U., Tarrasch, R. y Feldon, J. (1995) The role of mesolimbic dopaminergic and retrohippocampal afferents to the nucleus accumbens in latent inhibition: Implications for schizophrenia. *Behavioral Brain Research*, 71, 19-31.
- Grecksch, G., Bernstein, H.G., Becker, A., Holtt, V. y Bogerts, B. (1999) Disruption of latent inhibition in rats with postnatal hippocampal lesions. *Neuropsychopharmacology*, 20, 525-532.
- Groenewegen, H.J., Berendse, H.W., Wolters, J.G. y Lohman, A.H.M. (1990) The anatomical relationship of the prefrontal cortex with the striatopallidal system, the thalamus and the amygdala: evidence for a parallel organization, *Progress in Brain Research*, 85, 95-118.
- Groenewegen, H.J., Mulder, A.B., Beijer, A.V.J., Wright, C.I., Lopes da Silva, F.H. y Pennartz, C.M.A. (1999) Hippocampal and amygdaloid interactions in the nucleus accumbens. *Psychobiology*, 27, 149-164.
- Hall, G. (1991) *Perceptual and associative learning*. Oxford, England: Clarendon Press.
- Hall, G. y Channell, S. (1986) Context specificity of latent inhibition in taste aversion learning. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 38B, 121-139.
- Hall, G. y Honey, R. (1989) Perceptual and associative learning. En S.B. Klein y R.R. Mowrer (Eds.), *Contemporary Learning Theories*. Hillsdale, N.J.: LEA.
- Han, J.S., Gallagher, M. y Holland, P. (1995) Hippocampal lesions disrupt decrements but not increments in conditioned stimulus processing. *Journal of Neuroscience*, 15, 7323-73-29.
- Hatfield, T., Han, J.S., Conley, M., Gallagher, M., Holland, P. (1996) Neurotoxic lesions of basolateral, but not central amygdala interfere with Pavlovian second-order

- conditioning and reinforcer devaluation effects. *Journal of Neuroscience*, 16, 5256-5265.
- Holland, P.C., y Gallagher, M. (1993) Amygdala central nucleus lesions disrupt increments, but not decrements, in conditioned stimulus processing. *Behavioral Neuroscience*, 107, 246-253.
- Honey, R.C. y Good, M. (1993) Selective hippocampal lesions abolish the contextual specificity of latent inhibition and conditioning. *Behavioural Neuroscience*, 107, 23-33.
- Jeanblanc, J. Hoeltzel, A. y Louilot, A. (2003) Differential involvement of dopamine in the anterior and posterior parts of the dorsal striatum in latent inhibition. *Neuroscience*, 118, 233-241.
- Joel, D., Weiner, I. y Feldon, J. (1997) Electrolytic lesions of the medial prefrontal cortex in rats disrupt performance on an analog of Wisconsin card sorting test but do not disrupt latent inhibition: implications for animal models of schizophrenia. *Behavioural Brain Research*, 85, 187-201.
- Kaye, H. y Pearce, J. (1987a) Hippocampal lesions attenuate latent inhibition and the decline of the orienting response in rats. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 39B, 107-125.
- Kaye, H. y Pearce, J. (1987b) Hippocampal lesions attenuate latent inhibition of a CS and of a neutral stimulus. *Psychobiology*, 15, 293-299.
- Killcross, A.S. y Robbins, T.W. (1993) Differential effects of intra-accumbens and systemic amphetamine on latent inhibition using a on baseline, within-subject conditioned suppression paradigm. *Psychopharmacology*, 110, 479-489.
- Klamer, D., Pålsson, E., Wass, C., Archer, T., Engel, J.A. y Svensson, L. (2005) Antagonism of the nitric oxide synthase inhibitor, L-NAME, of the effects of phencyclidine on latent inhibition in taste aversion conditioning. *Behavioural Brain Research*, 161, 60-68.
- Konstandi, M y Kafetzopoulos, E. (1993) Effects of striatal or accumbens lesions on the amphetamine-induced abolition of latent inhibition. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 44, 751-754.
- Lorden, J.F., Rickert, E.J. y Berry, D.W. (1983) forebrain monoamines and associative learning: I. Latent inhibition and conditioned inhibition. *Behavioral Brain Research*, 9, 181-199.
- Lubow, R.E. (1973) Latent inhibition. *Psychological Bulletin*, 79, 398-407.
- Lubow, R.E. (1989) *Latent inhibition and conditioned theory*. Cambridge University Press, Cambridge, M.A.
- Lubow, R.E. y Moore, A.U. (1959) Latent inhibition: The effect of non-reinforced preexposure to the conditional stimulus. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 52, 415-419.
- Mackintosh, N.J. (1975) A theory of attention: variation in the associability of stimuli with reinforcement. *Psychological Review*, 82, 276-298.
- Martin, G.M., Bellingham, W.P. y Storlien, L.H. (1977) The effects of varied color experiences on chickens' formation of color and texture aversions. *Physiology and Behavior*, 18, 415-420.
- McFarland, D.J., Kostas, J. y Drew, W.G. (1978) Dorsal hippocampal lesions: Effect of preconditioning CS exposure on flavor aversion. *Behavioral Biology*, 22, 398-404.
- McLaren, I.P.L., Kaye, H. y Mackintosh, N.J. (1989) An associative theory of the representation of stimuli: applications to perceptual learning and latent inhibition.

- En Morris, R.G.M. (Ed.), *Parallel distributed processing. Implication for psychology and neurobiology*, Oxford: Clarendon Press, 102-130.
- McLaurin, W.A., Farley, J.A. y Scarborough, B.B. (1963) Inhibitory effects of preirradiation saccharin habituation on conditioned avoidance behavior. *Radiation Research*, 18, 473-478.
- Millard, W.J. (1982) Lithium chloride-induced avoidance of a conspecific odor: Effect of prior exposure to the conditional stimulus. *Behavioral and Neural Biology*, 34, 404-410.
- Miller, R.R. y Oberling, P. (1998) Analogies between occasion setting and Pavlovian conditioning. En Schmajuk, N.A. y Holland, P.C. (Eds.) *Occasion Setting: Associative Learning and Cognition in Animals*, Washington, D.C.: American Psychological Association, 3-35.
- Mitchell, D., Kirschbaum, E.H. y Perry, R.C. (1975) Effects of neophobia and habituation on the poison induced avoidance of exteroceptive stimuli in the rat. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 1, 47-55.
- Molero, A. (2004) Bases neurales del condicionamiento aversivo gustativo y de fenómenos complejos asociados: funciones de la amígdala e hipocampo. *Tesis doctoral*. Universidad de Granada.
- Molodtsova, G.F. (2003) Differences in serotonin and dopamine metabolism in the rat brain in latent inhibition. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 33, 217-222.
- Oswald, C. Yee, B.K., Rawlins, J., Bannerman, D., Good, M y Honey, R. (2002) The influence of selective lesions to components of the hippocampal system on the orienting (correction of orientating) response, habituation and latent inhibition. *European Journal of Neuroscience*, 15, 1983-1990.
- Pearce, J.M. y Hall, G. (1980) A model of Pavlovian learning: Variations in the effectiveness of conditioned but not of unconditioned stimuli. *Psychological Review*, 87, 532-552.
- Purves, D., Bonardi, C. y Hall, G. (1995) Enhancement of latent inhibition in rats with electrolytic lesions of the hippocampus. *Behavioural Neuroscience*, 109, 366-370.
- Radulovic, J., Kammermeier, J. y Spiess, J. (1998) Relationship between Fos production and conditioning: effects of Novelty, latent inhibition, and unconditioned stimulus preexposure. *The Journal of Neuroscience*, 18, 7452-7461.
- Reilly, S., Bornoalova, M., Dengler, C. y Trifunovic, R. (2003) Effects of excitotoxic lesions of the gustatory thalamus on latent inhibition and blocking of conditioned taste aversion in rats. *Brain Research Bulletin*, 62, 117-128.
- Reilly, S., Harley, C. y Revusky, S. (1993) Ibotenate lesions of the hippocampus enhance latent inhibition in conditioned taste aversion and increase resistance to extinction in conditioned taste preference. *Behavioural Neuroscience*, 107, 996-1004.
- Revusky, S. y Bedarf, E.W. (1967) Association of illness with prior ingestion of novel foods. *Science*, 155, 219-220.
- Riley, A.L. y Tuck, D.L. (1985) Conditioned taste aversions: A bibliography. *Annals of the New York Academy of Science*, 443, 381-437.
- Robinson, G.B., Port, R.L. y Stillwell, E.J. (1993) Latent inhibition of the classically conditioned rabbit nictitating membrane response is unaffected by the NMDA antagonist MK801. *Psychobiology*, 21, 120-124.
- Rodriguez, G. y Alonso, G. (2002) Latent inhibition as a function of CS intensity in taste aversion learning. *Behavioural Processes*, 60, 61-67.
- Rosenblum, K., Meiri, N., y Dudai, Y. (1993) Taste memory: the role of protein synthesis in gustatory cortex. *Behavioral and Neural Biology*, 59, 49-56.

- Rudy, J.W. y Cheatle, M.S. (1977) Ontogeny of associative learning: Acquisition of odor aversions by neonatal rats. En Spear, N.E. y Campbell, B.A. (Eds.) , *Ontogeny of Learning and Memory*. Hillsdale, N.J.: Lawrence Erlbaum, 157-188.
- Rudy, J.W. y Cheatle, M.S. (1978) A role of conditioned stimulus duration in toxiphobia conditioning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 4, 399-411.
- Russig, H., Kovacevic, A., Murphy, C.A. y Feldon, J. (2003) Haloperidol and clozapine antagonise amphetamine-induced disruption of latent inhibition of conditioned taste aversion. *Psychopharmacology*, 170, 263-270.
- Salafia, W.R. (1987) Pavlovian conditioning, information processing, and the hippocampus. En gormezano, I., Prokasy, W.F. y Thompson (Eds.), *Classical Conditioning III*. Hillsdale, N.J.: Lawrence Erlbaum, 197-216.
- Salafia, W.R. y Allan, A.M. (1980a) Conditioning and latent inhibition with electrical stimulation of hippocampus. *Physiological Psychology*, 8, 247-253.
- Salafia, W.R. y Allan, A.M. (1980b) Attenuation of latent inhibition by electrical stimulation of hippocampus. *Physiology and Behavior*, 24, 1047-1051.
- Salafia, W.R. y Allan, A.M. (1982) Augmentation of latent inhibition by electrical stimulation of hippocampus. *Physiology and Behavior*, 29, 1125-1130.
- Schauz, C. y Koch, M. (2000) Blockade of NMDA receptors in the amygdala prevents latent inhibition of fear-conditioning. *Learning and Memory*, 7, 393-399.
- Schmajuk, N.A., Lam, Y.W. y Christiansen, B.A. (1994) Latent inhibition of the rat eyeblink response: effect of hippocampal aspiration lesions. *Physiology Behavioural*, 55, 597-601.
- Schmajuk, N.A., Lam, Y.W. y Gray, J.A. (1996) Latent inhibition: A neural network approach. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 22, 321-349.
- Schmajuk, N.A. y Moore, J.W. (1985) Real-time attentional models for classical conditioning and the hippocampus. *Physiological Psychology*, 13, 278-290.
- Shohamy, D., Allen, M.T. y Gluck, M.A. (2000) Dissociating entorhinal and hippocampal involvement in latent inhibition. *Behavioral Neuroscience*, 114, 867-874.
- Solomon, P.R. (1980) A time and place for everything? Temporal processing views of hippocampal function with special reference to attention. *Physiological Psychology*, 8, 254-261.
- Solomon, P.R., Crider, A., Winkelman, J.W., Turi, A., Kamer, R.M. y Kaplan, L.J. (1981) Disrupted latent inhibition in the rat with chronic amphetamine or haloperidol-induced supersensitivity: relationship to schizophrenic attention disorder. *Biology psychiatric*, 16, 519-537.
- Solomon, P.R., Kiney, C.A. y Scott, D.S. (1978) Disruption of latent inhibition following systemic administration of parachlorophenylalanine (PCPA). *Physiology and Behavior*, 20, 265-271.
- Solomon, P.R. y 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 and Physiological Psychology*, 89, 1192-1203.
- Solomon, P.R., Nichols, G.L., Kiernan, J.M., Kamer, R.S. y Kaplan, L.J. (1980) Differential effects of lesions in medial and dorsal raphe of the rat: latent inhibition and septohippocampal serotonin levels. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 94, 145-154.

- Solomon, P.R. y Staton, D.M. (1982) Differential effects of microinjections of d-amphetamine into the nucleus accumbens or the caudate putamen on the rat's ability to ignore an irrelevant stimulus. *Biology Psychiatry*, 17, 743-756.
- Sotty, F., Sandner, G. y Gosselin, O. (1996) Latent inhibition in conditioned emotional response: c-fos immunolabelling evidence for brain areas involved in the rat. *Brain Research*, 737, 243-254.
- Stevenson, C.W. y Gratton, A. (2004) Role of basolateral amygdala dopamine in modulating prepulse inhibition and latent inhibition in the rat. *Psychopharmacology*, 176, 139-145.
- Toga, A.W. y Burton, H.A. (1979) Effects of the lateral septum and latent inhibition on successive discrimination learning. *Journal of Neuroscience Research*, 4, 215-224.
- Traverso, L.M., Ruiz, G. y De la Casa, L.G. (2003) Latent inhibition disruption by MK-801 in a conditioned taste-aversion paradigm. *Neurobiology of Learning and Memory*, 80, 140-146.
- Turgeon, S.M., Kegel, G. y Davis, M.M. (2001) Electrolytic lesions of the medial septum enhance latent inhibition in a conditioned taste aversion paradigm. *Brain Research*, 890, 333-337.
- Turgeon, S.M. y Reichstein, D.A. (2002) Decreased striatal c-Fos accompanies latent inhibition in a conditioned taste aversion paradigm. *Brain Research*, 924, 120-123.
- Wagner, A.R. (1978) Expectancies and the priming of STM. En Hulse, S.H., Fowler, H. y Honig, W.K. (Eds.) *Cognitive Processes in Animal Behavior*, Hillsdale, N.J.: Lawrence Erlbaum, 177-209.
- Weiner, I., y Feldon, J. (1992) Phencyclidine does not disrupt latent inhibition in rats: implications for animal models of schizophrenia. *Pharmacology and Biochemistry of Behavior*, 42, 625-631.
- Weiner, I., y Feldon, J. (1997) The switching model of latent inhibition: an update of neural substrates. *Behavioural Brain Research*, 88, 11-25.
- Weiner, I., Feldon, J. y Katz, Y. (1987) Facilitation of the expression but not the acquisition of latent inhibition by haloperidol in rats. *Pharmacology Biochemistry Behavioural*, 26, 241-246.
- Weiner, I., Lubow, R.E. y Feldon, J. (1981) Chronic amphetamine and latent inhibition. *Behavioural Brain Research*, 2, 285-286.
- Weiner, I., Lubow, R.E. y Feldon, J. (1984) Abolition of the expression but not the acquisition of latent inhibition by chronic amphetamine in rats. *Psychopharmacology*, 83, 194-199.
- Weiner, I., Lubow, R.E. y Feldon, J. (1988) Disruption of latent inhibition by acute administration of low doses of amphetamine. *Pharmacology Biochemistry Behavioural*, 30, 871-878.
- Weiner, I., Tarrasch, R. y Feldon, J. (1995) Basolateral amygdala lesions do not disrupt latent inhibition (LI). *Behavioral Brain Research*, 72, 73-81.
- Weiss, K.R., Friedman, R. y McGregor, S. (1974) Effects of septal lesions on latent inhibition and habituation of the orienting response in rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 34, 491-504.
- Westbrook, R.F., Bond, N.W. y Feyer, A.M. (1981) Short- and long-term decrements in toxicosis-induced odor-aversion learning: The role of duration and exposure to odor. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 7, 362-381.
- Wilkinson, L.S., Killcross, S.S., Humby, T., Hall, F.S., Geyer, M.A. y Robbins, T.W. (1994) Social isolation in the rat produces developmentally specific deficits in

- prepulse inhibition of the acoustic startle response without disrupting latent inhibition. *Neuropsychopharmacology*, *10*, 61-72.
- Yamamoto, T., Shimura, T., Sakai, N., y Ozaki, N. (1994) Representation of hedonics and quality of taste stimuli in the parabrachial nucleus of the rat. *Physiology and Behavior*, *56*, 1197-1202.
- Yee, B.K., Feldon, J. Y Rawlins, J.N.P. (1995) Latent inhibition in rats is abolished by NMDA-induced neuronal loss in the retrohippocampal region but this lesion effect can be prevented by systemic haloperidol treatment. *Behavioural Neuroscience*, *109*, 227-240.
- Young, A.M.J., Joseph, M.H. y Gray, J.A. (1993) Latent inhibition of conditioned dopamine release in rat nucleus accumbens. *Neuroscience*, *54*, 5-9.
- Young, A.M.J., Moran, P.M., Joseph, M.H. (2005) The role of dopamine in conditioning and latent inhibition: what, when, where and how? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *29*, 963-976.
- Zahm, D.S. y Brog, J.S. (1992) On the significance of subterritories in the "accumbens" part of the rat ventral striatum, *Neuroscience*, *50*, 751-767.

(Manuscrito recibido: 19 Julio 2005; aceptado: 20 Enero 2006)