

## Consolidación de la Memoria y Sustrato Nervioso del Refuerzo

Redolar-Ripoll, Diego <sup>\*a</sup>

<sup>a</sup> Cognitive Neuroscience and Information Technology Research Program, Universitat Oberta de Catalunya, España

### Avances y Desafíos en Neuropsicología

#### Resumen

La pretensión de este artículo es analizar las relaciones entre el refuerzo y los procesos de aprendizaje y memoria. Diferentes estudios han descrito como la información sobre el refuerzo puede influir sobre la conducta y como el cerebro puede usar dicha información para controlar los procesos de aprendizaje y memoria. La naturaleza del refuerzo parece procesarse de forma diferente por neuronas en diferentes estructuras cerebrales, abarcando desde la detección y percepción de los refuerzos hasta el uso de la información sobre refuerzos predichos para el control de la conducta dirigida a un fin determinado. Se ha podido comprobar que el sustrato neural subyacente a este procesamiento de la información reforzante está claramente implicado en la facilitación de los procesos de aprendizaje y memoria. Diferentes evidencias experimentales indican que este sistema neural puede facilitar la consolidación de la memoria en una amplia variedad de tareas de aprendizaje. Desde una perspectiva molecular, ciertos rasgos cardinales del refuerzo se han descrito como formas de memoria. Estudios en personas adictas y estudios en modelos animales de adicción han mostrado que la exposición crónica a sustancias de abuso produce cambios estables en el cerebro a un nivel celular y molecular que subyacen a los mecanismos de plasticidad conductual asociada a la adicción. Dichas adaptaciones moleculares y celulares implicadas en la adicción también parecen estar implicadas en los procesos de aprendizaje y memoria. La Dopamina parece ser una señal crítica común en ambos procesos para activar diferentes mecanismos genéticos capaces de remodelar las sinapsis y los circuitos neurales. A pesar de que la memoria es un proceso activo y complejo mediado por diferentes áreas cerebrales, el sustrato nervioso del refuerzo parece ser capaz de facilitar la consolidación de la memoria en diferentes paradigmas. Por ello, es lógico pensar en la existencia múltiples rasgos equivalentes entre el refuerzo cerebral y los procesos de aprendizaje y memoria.

#### Palabras claves:

Refuerzo; Memoria; Activación cerebral; Dopamina; Trastornos relacionados con el consumo de sustancias de abuso

Recibido el 11 de Enero de 2012; Recibido la revisión el 30 de Marzo de 2012; Aceptado el 13 de Abril de 2012

#### Abstract

**Memory Consolidation and Neural Substrate of Reward:** The aim of this report is to analyze the relationships between reward and learning and memory processes. Different studies have described how information about rewards influences behavior and how the brain uses this reward information to control learning and memory processes. Reward nature seems to be processed in different ways by neurons in different brain structures, ranging from the detection and perception of rewards to the use of information about predicted rewards for the control of goal-directed behavior. The neural substrate underlying this processing of reward information is a reliable way of improving learning and memory processes. Evidence from several studies indicates that this neural system can facilitate memory consolidation in a wide variety of learning tasks. From a molecular perspective, certain cardinal features of reward have been described as forms of memory. Studies of human addicts and studies in animal models of addiction show that chronic drug exposure produces stable changes in the brain at the cellular and molecular levels that underlie the long-lasting behavioral plasticity associated with addiction. These molecular and cellular adaptations involved in addiction are also implicated in learning and memory processes. Dopamine seems to be a critical common signal to activate different genetic mechanisms that ultimately remodel synapses and circuits. Despite memory is an active and complex process mediated by different brain areas, the neural substrate of reward is able to improve memory consolidation in a several paradigms. We believe that there are many equivalent traits between reward and learning and memory processes.

#### Key Words:

Reward; Memory; Arousal; Dopamine; Substance-Related Disorders

#### 1. Introducción

La memoria es una propiedad fundamental del cerebro que se manifiesta de diversas formas a través de múltiples sistemas diferenciados anatómicamente y

funcionalmente. Su organización ha sido objeto de controversia y su estudio ha generado un gran número de trabajos experimentales en Neurociencia. Hoy

\* Enviar correspondencia a: Dr. Redolar-Ripoll, Diego  
E-mail: dredolar@uoc.edu

sabemos que la memoria es un proceso activo y complejo que implica diferentes estadios, a saber, la adquisición, la consolidación y la recuperación de la información. El término consolidación de la memoria se refiere al período de transición desde un estado fisiológico inicial lábil hasta el establecimiento de una memoria duradera. Durante este estadio se produce la actividad neural necesaria para fijar las asociaciones establecidas durante el aprendizaje. Hasta que esas asociaciones no son fijadas o consolidadas, la memoria es susceptible de interrupción. De este modo, se ha podido comprobar que la formación de una traza en un sistema de memoria puede ser modulada por la acción de otros sistemas.

Los mecanismos moleculares implicados en los procesos fisiológicos y conductuales subyacentes al refuerzo o a la adicción a las drogas podrían reflejar la persistencia de patrones específicos de conexión sináptica modificados de una forma similar a como sucede durante la formación de nuevas memorias y podrían estar relacionados con los mecanismos neurobiológicos del aprendizaje en diferentes regiones cerebrales.

La pretensión de este trabajo es analizar las relaciones entre los mecanismos de aprendizaje y memoria y el sustrato neural del refuerzo. Para ello, en primer lugar, se explicarán de manera resumida algunos aspectos claves sobre la formación de la memoria y sobre el procesamiento de la información reforzante para profundizar en cómo la activación del sustrato nervioso del refuerzo puede facilitar la consolidación de la memoria. En último lugar, teniendo presente que la dopamina parece ser una señal crítica común en ambos procesos (memoria y refuerzo) para activar diferentes mecanismos genéticos implicados en la plasticidad neural (Rossato, Bevilaqua, Izquierdo, Medina & Cammarota, 2009), se llevará a cabo un breve recorrido por las principales hipótesis que han intentado dar una explicación a la función de este neurotransmisor. La hipótesis del trabajo es que existen múltiples rasgos equivalentes entre los mecanismos de refuerzo cerebral y los procesos de aprendizaje y memoria, que la dopamina podría ser un nexo muy importante para entender dicha equivalencia y que la activación general inespecífica del sistema nervioso en momentos críticos del procesamiento de la información podría ser un aspecto de interacción funcional y fisiológica entre memoria y refuerzo.

## 2. Memoria

El proceso de formación de la memoria resulta complejo y parece incluir al menos dos etapas

secuenciales: la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo (Izquierdo et al. 1998; Kandel, 2000). La memoria a corto plazo nos permite almacenar una cantidad limitada de información durante un corto período de tiempo. Es una memoria relativamente frágil y transitoria que resulta muy vulnerable a cualquier tipo de interferencia. Por el contrario, la memoria a largo plazo nos permite almacenar una gran cantidad de información durante un tiempo ilimitado, siendo una memoria más estable y duradera, y poco vulnerable a las interferencias. El proceso de formación de una memoria a largo plazo parece ser gradual, presentando grados crecientes de estabilidad a medida que pasa el tiempo y con la repetida evocación de la información almacenada. En cualquier caso, las memorias no son inmutables y suelen cambiar con el tiempo, ya que pueden ser modificadas y moduladas por una gran diversidad de factores. La demostración de la vulnerabilidad de la memoria, cuando ésta se encuentra en un estado activo, refuerza la idea de que las memorias, reorganizadas en función de las nuevas experiencias, experimentan un proceso de estabilización (Izquierdo et al. 2008; McGaugh, 1996, 2004; Sara, 2000). De este modo, en la formación de una memoria podemos distinguir tres estadios claramente diferenciados: la adquisición de la información a través de los sentidos constituye el primer estadio, el cual es seguido por el proceso de consolidación, que conlleva a su estabilización de forma gradual, permitiendo que los procesos endógenos activados por una experiencia modulen la persistencia de la traza de memoria. La recuperación (tercer estadio) reactiva las memorias almacenadas para que puedan ser usadas como guía de la propia conducta.

Centrémonos en la consolidación de la memoria, este estadio se refiere al proceso por el que las memorias a corto plazo se convierten en memorias a largo plazo, es decir, el período de transición desde un estado fisiológico inicial lábil hasta el establecimiento de una memoria duradera (Izquierdo et al. 1998). La duración de la consolidación está en relación con el curso temporal que siguen los procesos celulares y moleculares subyacentes al aprendizaje, y depende de las interacciones entre los diferentes sistemas de memoria (Abel & Matthew-Latta, 2001; Eichenbaum, 2000; Izquierdo et al. 1998; Kandel, 2000). Durante la consolidación se produce la actividad neural necesaria para estabilizar las asociaciones adquiridas en el aprendizaje. Hasta que éstas no son fijadas, la memoria es susceptible a la interrupción. No obstante, recientemente han surgido nuevos estudios que parecen demostrar que las memorias pueden ser lábiles no sólo

después del aprendizaje sino también después de su reactivación o recuperación (Bevilaqua, Medina, Izquierdo & Cammarota, 2008; Kida et al. 2002; Nadel & Land, 2000; Nader, Schafe & LeDoux, 2000a, 2000b; Sara, 2000). El estadio de consolidación que sigue a la reactivación de una traza de memoria previamente adquirida se conoce como reconsolidación (Sara, 2000). Durante este período, una traza de memoria estable se puede volver nuevamente lábil y modulable (Anokhin, Tiunova & Rose, 2002). A pesar de que diferentes estudios han sugerido que estos dos estadios (consolidación y reconsolidación) podrían compartir procesos celulares y moleculares comunes (Anokhin et al. 2002; Kida et al. 2002; Przybylski, Roulet, & Sara, 1999; Przybylski & Sara, 1997), se han descrito diferencias sustanciales (Taubenfeld, Milekic, Monti & Alberini, 2001), sobre todo en relación a diferentes procesos celulares en el hipocampo (Lee, Everitt & Thomas, 2004).

Por otro lado, se ha podido comprobar que diferentes sistemas biológicos y la administración de algunos tratamientos han demostrado ser capaces de modular la formación de la memoria como, por ejemplo, el sistema de la amígdala basolateral, la administración de catecolaminas o la estimulación eléctrica cerebral (Hamani et al. 2008; McGaugh, 2004; White & McDonald, 2002). Asimismo, su período de acción parece limitarse a una ventana temporal después de la activación de la traza de memoria. Es durante el tiempo en el que se mantiene activa la memoria cuando es posible reorganizar el material recientemente aprendido. Debido a esto, y debido a la existencia de diversos estadios, el efecto sobre la formación de una nueva memoria de los procedimientos que alteran la transmisión neural en curso dependerá del momento en el que se administren o sucedan (Hyman, Malenka, & Nestler, 2006; Przybylski et al. 1999; Sara, 2000).

En definitiva, podemos concluir que la memoria se manifiesta de diversas formas a través de múltiples sistemas, anatómica y funcionalmente diferenciados (White & McDonald, 2002) y que durante el período de consolidación de la información, la formación de una traza de memoria en un sistema cerebral puede ser modulada por la acción de otros sistemas neurales, que pueden tanto facilitarla como dificultarla, por ejemplo, en función de las condiciones del aprendizaje.

### 3. Refuerzo

El refuerzo y la motivación son dos procesos de gran importancia biológica, ya que fomentan el bienestar y procuran la supervivencia de los individuos. En algunos casos, la conducta motivada forma parte de

los procesos de homeostasis, actuando mediante sistemas de retroalimentación negativa para corregir desequilibrios internos. En otros casos, la conducta motivada no está controlada por la satisfacción de necesidades específicas, sino que se encuentra dirigida hacia estímulos externos que poseen propiedades intrínsecas incentivadas (Ikemoto & Panksepp, 1999). Además, los refuerzos son capaces de inducir sentimientos subjetivos de placer y contribuir a la generación de emociones positivas, de tal forma que incluso los estímulos que los preceden quedan marcados, ya sea a través de mecanismos innatos o a través del aprendizaje, con un valor motivacional positivo. Esto sugiere que el procesamiento de la información reforzante puede ayudar a establecer un sistema de valores y de referencia para la toma de decisiones (Schultz, 2000).

El refuerzo es clave para ciertos procesos de aprendizaje, particularmente aquellos regulados por relaciones de contingencia. Los estímulos reforzantes pueden mantener conductas aprendidas y prevenir su extinción. El grado del aprendizaje dependerá, entre otras cosas, de la discrepancia entre la ocurrencia del refuerzo y la predicción de ésta (Schultz, 1998, 2010; Schultz & Dickinson, 2000). Los individuos deben ser capaces de extraer la información reforzante de una gran variedad de estímulos y situaciones; información relativa a la presencia y al valor de los refuerzos para el sujeto, a su predictibilidad y accesibilidad, y a los costes asociados con su consecución (relación coste/beneficio). De esta forma, se podría hablar de la detección y percepción de diferentes señales de refuerzo (Carelli, James & Crumling, 2000; Chang, Paris, Sawyer, Kirillov & Woodward, 1996; Diotte, Miguelez, Miliaressi & Bielajew, 2000; Fried et al. 2001; Holroyd & Coles, 2002; Kim, Sul, Huh, Lee & Jung, 2009; Lavoie & Mizumori, 1994; Matsumoto, Matsumoto, Abe & Tanaka, 2007; Parkinson, Robbins & Everitt, 2000; Peoples, Uzwiak, Gee & West, 1997; Pratt & Mizumori, 1998; Seo & Lee, 2007; Shidara & Richmond, 2002; Sul, Kim, Huh, Lee & Jung, 2010), de la expectación de los refuerzos que parecen ser inminentes (Apicella, Legallet & Trouche, 1997; Hikosaka & Watanabe, 2000; Komura et al. 2001; Schultz, 1998; Schoenbaum, Chiba, & Gallagher, 1998; Shidara, Aigner & Richmond, 1998; Shidara & Richmond, 2002; Tremblay & Schultz, 2000), así como del uso de la información sobre los refuerzos predichos para el control de la conducta en curso (Baxter & Murray, 2002; Kawagoe, Takikawa & Hikosaka, 1998; Leon & Shadlen, 1999; Platt & Glimcher, 1999; Shima & Tanji, 1998; Tanaka et al. 2004; Tremblay & Schultz,

2000; Watanabe, 1996).

La complejidad de las relaciones existentes entre los procesos de percepción, predicción y valoración de los estímulos con propiedades motivacionales parece requerir la existencia de múltiples estructuras cerebrales (Schultz, 2000). Debido a ello, en los últimos años se ha generado un creciente interés por el estudio de las bases neurales subyacentes al procesamiento de la información reforzante. Diferentes aproximaciones experimentales (ya sean la lesión de determinadas estructuras cerebrales, la administración de fármacos y sustancias adictivas, las técnicas de neuroimagen e incluso la utilización de métodos fisiológicos como la microdiálisis *in vivo*, la voltametría y la estimulación eléctrica del cerebro) han intentado determinar cómo se lleva a cabo este procesamiento y cuáles son las estructuras implicadas (Elliot, Friston & Dolan, 2000; Fiorino, Coury & Phillips, 1997; Robbins & Everitt, 1996; Robinson & Berridge, 1993; Wise & Hoffman, 1992; Young, Joseph & Gray, 1992). Clásicamente en modelos animales (fundamentalmente en ratas y en primates no humanos) se han identificado 4 sistemas que podrían considerarse como substratos neurales del refuerzo: el sistema del haz prosencefálico medial, un circuito originado en el córtex prefrontal, el sistema locomotor mesolímbico-estriatopalidal-mesencefálico, y un circuito del cerebro posterior relacionado con la conducta refleja oral gustativa (Wise, 1989). A pesar de que a partir de los estudios de estimulación eléctrica, farmacológicos, fisiológicos y conductuales se han encontrado múltiples regiones cerebrales pertenecientes a estos sistemas, dos parecen ser de crítica importancia, a saber, el núcleo accumbens y el área tegmental ventral. En seres humanos, recientes estudios de neuroimagen muestran la existencia de una compleja red neural subyacente a diferentes aspectos del procesamiento de la información reforzante. Dentro de dicha red, las estructuras clave incluyen a la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal orbital, medial y dorsal, el estriado ventral, el pálido ventral, el tálamo, el hipocampo, la amígdala, la habénula lateral, las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas y otras poblaciones troncoencefálicas como el núcleo pedunculopontino tegmental y los núcleos del rafe (para una revisión véase Haber & Knutson, 2010).

En cualquier caso, podemos concluir que la existencia de substratos relativamente independientes podría reflejar el hecho que distintas clases de situaciones reforzantes puedan afectar a la conducta a través de la acción de procesos neurales disociables, a pesar de la existencia de múltiples interacciones funcionales.

#### 4. Refuerzo Y Modulación De La Consolidación De La Memoria

Se ha podido comprobar que la administración de tratamientos que son capaces de alterar los procesos fisiológicos subyacentes a la consolidación puede interrumpir parcial o totalmente la formación de la memoria. Pero al igual que la traza de memoria es susceptible de ser deteriorada por tratamientos disruptores, también puede ser potenciada por otro tipo de tratamientos. De hecho, existen diferentes sistemas neurales y endocrinos que pueden facilitar la formación de las trazas de memoria (Hamani et al. 2008; McGaugh, 2004; White & McDonald, 2002).

Ya a finales de los años 70 y principios de los 80 del pasado siglo, diferentes trabajos intentaron relacionar a un nivel celular el refuerzo con la consolidación de la memoria a largo plazo (Coulombe & White, 1982; Huston & Mueller, 1978). Estos trabajos sugerían que el refuerzo podría actuar facilitando la formación de una traza de memoria, aumentando la probabilidad de que una memoria a corto plazo se estabilizará a largo plazo. En este contexto, se ha podido comprobar que la estimulación eléctrica del haz prosencefálico medial a nivel del hipotálamo lateral, autoadministrada por el propio sujeto experimental (autoestimulación eléctrica intracraneal, AEIC), es capaz de facilitar la adquisición y la formación de la memoria de una gran variedad de tareas de aprendizaje tanto de memoria implícita como explícita en ratas (Aldavert-Vera, Segura-Torres, Costa-Miserachs & Morgado-Bernal, 1996; Coulombe & White, 1980, 1982; Huston & Mueller, 1978; Massanés-Rotger, Aldavert-Vera, Segura-Torres, Martí-Nicolovius & Morgado-Bernal, 1998; Redolar-Ripoll, Aldavert-Vera, Soriano-Mas, Segura-Torres & Morgado-Bernal, 2002; Ruiz-Medina, Morgado-Bernal, Redolar-Ripoll, Aldavert-Vera & Segura-Torres, 2008; Ruiz-Medina, Redolar-Ripoll, Morgado-Bernal, Aldavert-Vera & Segura-Torres, 2008; Segura-Torres, Capdevila-Ortiz, Martí-Nicolovius & Morgado-Bernal, 1988; Segura-Torres, Portell-Cortés & Morgado-Bernal, 1991; Soriano-Mas, Redolar-Ripoll, Aldavert-Vera, Morgado-Bernal, & Segura-Torres, 2005; Soriano-Mas, Redolar-Ripoll, Guillazo-Blanch, Morgado-Bernal & Segura-Torres, 2007), e incluso de revertir los déficit de memoria en ratas que muestran deterioros cognitivos asociados al envejecimiento o inducidos experimentalmente mediante lesiones de estructuras críticamente implicadas en los procesos de aprendizaje y memoria (Aldavert-Vera et al. 1997;

Redolar-Ripoll et al. 2003; Segura-Torres, Aldavert-Vera, Gatell-Segura, Redolar-Ripoll, & Morgado-Bernal, 2010). Además, la AEIC del haz prosencefálico medial también ha mostrado ser una forma consistente de inducción de cambios morfológicos a largo plazo en el tejido nervioso. En ratas adultas, se ha podido observar que el tratamiento de AEIC del hipotálamo lateral y del complejo área tegmental ventral-sustancia negra durante un período de 10 días es capaz de inducir aumentos de la longitud (Rao, Desiraju, Meti, & Raju, 1994) y de la arborización dendrítica (Bindu & Desiraju, 1990) en neuronas del hipotálamo lateral, de la sustancia negra, de la zona CA3 del hipocampo y de la capa V del córtex motor, un incremento en la densidad numérica de sinapsis, tanto en la región CA3 como en la capa molecular del córtex motor (Shankaranarayana Rao, Raju, & Meti, 1997), así como un incremento del número de espinas en las dendritas apicales de CA3, posiblemente debido a una facilitación de la transmisión sináptica en la vía de las fibras musgosas hipocampales (Shankaranarayana Rao, Raju, & Meti, 1998). Estos cambios se deben a la experiencia de autoestimulación y no a los efectos de la mera estimulación eléctrica (Shankaranarayana Rao, Desiraju, & Raju, 1993). Asimismo, parece ser que son duraderos y sostenibles en el tiempo, incluso 60 días después de la finalización del tratamiento de AEIC (Shankaranarayana Rao et al. 1998). Estos trabajos sugieren que los cambios encontrados en las neuronas piramidales de CA3 podrían estar relacionados con la experiencia de aprendizaje asociada a la AEIC, pudiendo, de esta manera, aumentar la capacidad cognitiva y atencional de los animales. Así, se ha podido comprobar que un tratamiento de AEIC de estas características facilita la posterior adquisición de tareas de aprendizaje espacial y operante en ratas (Yoganarasimha, Shankaranarayana Rao, Raju, & Meti, 1988). Además, teniendo en cuenta que tanto la modificación de la arborización dendrítica como las espinas de las neuronas piramidales de CA3 se han propuesto como el principal substrato para la modificación sináptica asociada con la plasticidad funcional en el hipocampo (Majan & Desiraju, 1988), una hipótesis explicativa de la ocurrencia de los cambios plásticos a largo plazo después del tratamiento de AEIC podría ser que éstos fueran ocasionados a través de la inducción de la potenciación a largo plazo (PLP) consecuente a la estimulación eléctrica reforzante del tejido nervioso. Por otro lado, los cambios encontrados en la corteza motora, probablemente respondan a un incremento en las aferencias a las neuronas piramidales desde vías sensoriomotoras, así

como desde otros circuitos implicados en la planificación y ejecución de la actividad motora (Shankaranarayana Rao et al. 1993).

Teniendo en cuenta que los fenómenos de plasticidad neural también pueden incluir cambios neuroquímicos (Martin, Grimwood, & Morris, 2000), se ha podido comprobar en ratas que la AEIC del hipotálamo lateral y del área tegmental ventral-sustancia negra provoca aumentos significativos en los niveles de glutamato, dopamina, noradrenalina y un aumento de la actividad enzimática de la acetilcolinesterasa en el hipocampo y en el córtex motor (Shankaranarayana Rao et al. 1998). De este modo, las diferentes interacciones neuroquímicas inducidas por la AEIC podrían estar implicadas en los mecanismos de sinaptogénesis y ser las responsables de los cambios estructurales producidos (Shankaranarayana Rao et al. 1998), e incluso del efecto facilitativo mostrado sobre las capacidades cognitivas de los animales (Majan & Desiraju, 1988; Yoganarasimha & Meti, 1999). De forma añadida, se ha mostrado recientemente en ratas que el tratamiento de AEIC modula la expresión de 62 genes hipocampales, de los que 10 se han relacionado con los procesos de aprendizaje y memoria y con los procesos de plasticidad sináptica. Muchas de las proteínas codificadas por dichos genes se han relacionado con los mecanismos de antiapoptosis (Huguet et al. 2009). Asimismo, se ha podido comprobar que este tratamiento induce la expresión de genes relacionados con la plasticidad sináptica en la amígdala y con los mecanismos de plegamiento proteico (Kadar et al. 2011), sugiriendo que estos cambios moleculares podrían estar subyacentes a la capacidad de la AEIC de revertir los déficit de memoria en ratas que muestran deterioros cognitivos asociados a la lesión de esta estructura (Segura-Torres et al. 2010).

En definitiva, considerando la capacidad mostrada por la AEIC de inducción de cambios morfológicos y neuroquímicos y de modulación de la expresión génica en diversas estructuras cerebrales, como el hipocampo y la corteza, podría ser que este tratamiento facilitara la consolidación de la memoria potenciando los mecanismos de plasticidad neuronal, actuando como un mecanismo compensatorio, por ejemplo, en el caso de la existencia de déficit mnésicos producidos por lesiones cerebrales o asociados a condiciones naturales como el propio envejecimiento. Por otro lado, considerando que la dopamina desempeña un papel importante en la producción del efecto reforzante de la AEIC y teniendo en cuenta que se produce una importante liberación de este neurotransmisor ante estímulos sobresalientes que activan a los mecanismos

atencionales, ya sean aquellos que son reforzantes por sí mismos, aquellos que predicen refuerzo, o simplemente aquellos que son llamativos por sus características intrínsecas, podría ser que el tratamiento de AEIC fuera capaz de inducir un estado óptimo atencional que posibilitara la movilización de los recursos cognitivos del sujeto para hacer frente a la situación experimental, facilitando, de esta manera, la codificación de la información o bien, incluso, la recuperación de la misma.

### 5. Dopamina, Refuerzo y Memoria

Múltiples evidencias experimentales han mostrado el importante papel que desempeña la dopamina en relación al refuerzo, la motivación y los procesos de aprendizaje y memoria (p.e, Rossato et al. 2009). Clásicamente, se ha relacionado la liberación de dopamina en el núcleo accumbens con el efecto reforzante de diferentes estímulos naturales, de sustancias adictivas o incluso, tal como acabamos de ver, de la estimulación eléctrica del hipotálamo lateral. No obstante, la liberación de este neurotransmisor en otras regiones cerebrales también está implicada de forma crítica en diferentes procesos atencionales y mnésicos (Goto, Yang, & Otani, 2010; Lisman & Grace, 2005; Marowsky, Yanagawa, Obata, & Vogt, 2005; Molina-Luna et al. 2009; Robbins & Arnsten, 2009; Surmeier et al. 2010). Se ha podido comprobar que la dopamina influye sobre conductas relacionadas con el refuerzo actuando sobre diferentes regiones cerebrales como, por ejemplo, la corteza rinal (Liu et al. 2004), el hipocampo (Packard & White, 1991), la corteza prefrontal (Hitchcott, Quinn, & Taylor, 2007) y la amígdala (Phillips, Salussolia, & Hitchcott, 2010).

En general, podemos decir que existe una relación intrínseca entre los procesos de refuerzo cerebral y ciertos tipos de aprendizaje asociativo (Beninger & Millar, 1998; Berke & Hyman, 2000; Bissiere, Humeau, & Luthi, 2003; Bonci & Malenka, 1999; Chen, Hopf, & Bonci, 2010; Huang, Simpson, Kellendonk, & Kandel, 2004; Hyman & Malenka, 2001; Hyman et al. 2006; Ikemoto & Panksepp, 1999; Kauer & Malenka, 2007; Li, Cullen, Anwyl, & Rowan, 2003; Nestler, 2001a, 2001b; Nestler & Aghajanian, 1997; Otani, Daniel, Roisin, & Crepel, 2003; Otmakhova & Lisman, 1998; ; Overton, Richards, Berry, & Clark, 1999; Thomas, Malenka, & Bonci, 2000; Robison & Nestler, 2011; Schultz, Dayan, & Montague, 1997; Swanson-Park et al. 1999; Ungless, Whisler, Malenka, & Bonci, 2001; Vorel, Liu, Hayes, Spector, & Gardner, 2001). Además, parece ser que son múltiples las señales neurales que podrían cooperar en el aprendizaje relacionado con los

sistemas de refuerzo cerebral (Schultz, 2010). Una de las más importantes implica a la dopamina: las neuronas dopaminérgicas proporcionan una señal de refuerzo que podría actuar modificando la actividad de las sinapsis implicadas en diferentes procesos mnésicos (Ljungberg, Apicella, & Schultz, 1992; Redgrave, Prescott, & Gurney, 1999; Schultz, 1998; Schultz et al. 1997; Sutton & Barto, 1981). Desde un punto de vista evolutivo, la motivación por adquirir los refuerzos que hemos experimentado en el pasado o las claves y estímulos que los señalizan o conducen a ellos, adquiere una importancia biológica que fomenta la supervivencia del organismo y la propia perpetuación de la especie. Es aquí donde la dopamina podría desempeñar un papel crítico al participar en el establecimiento de asociaciones entre refuerzos y estímulos inicialmente neutros. Dichas asociaciones suponen cambios neurales muy estables que perduran en el tiempo, incluso después de administrar antagonistas dopaminérgicos (Dickinson, Smith, & Mirenowicz, 2000). Estos estímulos condicionados inducen la liberación fásica de dopamina en el núcleo accumbens, provocando un aumento del estado motivacional del sujeto (Cornish & Kalivas, 2000). Parece ser que la dopamina es muy importante para el aprendizaje y la memoria en la mayoría de los terminales de los sistemas nigroestriado, mesolímbico y mesocortical (Wise, 2004). Además, existen diversos trabajos que demuestran que la dopamina desempeña un papel importante en la modulación de la actividad neural relacionada con el procesamiento cognitivo general (Fried et al. 2001; Goldman-Rakic, 1998; Rosenkranz & Grace, 2002; Thomas et al. 2000; Waelti, Dickinson, & Schultz, 2001). Por ejemplo, en el córtex prefrontal la actividad dopaminérgica ha demostrado ser crítica para la memoria de trabajo (Williams & Goldman-Rakic, 1995). Asimismo, en la amígdala, las proyecciones dopaminérgicas del mesencéfalo modulan procesos de aprendizaje asociativo, especialmente aquellos que incluyen respuestas hacia estímulos novedosos, reforzantes o aversivos e incluso de memoria de trabajo (Baxter & Murray, 2002; Everitt et al. 1999; Fried et al. 2001; Koob, 1999; Nader & Le Doux, 1999; Thomas et al. 2000).

En definitiva, las células dopaminérgicas parecen constituir un eslabón final común para las diversas vías neurales que median los procesos de refuerzo cerebral. Además este neurotransmisor parece ser de crítica importancia para la modulación, por parte de los sistemas de refuerzo cerebral, de la consolidación de la memoria (Berke & Hyman, 2000; Rossato et al. 2009). A continuación, se expondrán diferentes teorías e

hipótesis que han intentado dar una explicación a la función de la dopamina en el refuerzo y su relación con diversos mecanismos cognitivos, como los procesos atencionales y el aprendizaje y la memoria. Empezaremos describiendo las hipótesis iniciales que surgieron en los años 70, 80 y 90 del pasado siglo, para continuar con hipótesis más recientes.

### 5.1. Hipótesis iniciales.

Inicialmente se sugirió que los sistemas dopaminérgicos mediaban directamente el placer producido por diversos incentivos primarios tales como la comida, el sexo o las drogas de abuso, así como también por reforzadores condicionados (Wise, 1978, 1982; Wise, Spindler, De Wit, & Gerber, 1978). No obstante, más recientemente se ha podido comprobar que la depleción de dopamina en el *accumbens* no impide la aparición de conductas consumatorias ante reforzadores, y que sus efectos parecen estar más relacionados con una reducción de las respuestas motivadas por incentivos, como las conductas flexibles de aproximación (Ikemoto & Panksepp, 1999).

A finales de los años 90 del pasado siglo, autores como Di Chiara atribuyeron un papel crítico a las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas en los procesos de aprendizaje relacionados con el refuerzo y sugerían que la drogadicción podría constituirse como un trastorno de aprendizaje asociativo dependiente de los mecanismos dopaminérgicos (Di Chiara, 1998). De acuerdo con esta hipótesis, la activación de la dopamina en la subregión *shell* del *accumbens* por refuerzos naturales subyacería a fenómenos como la habituación. En contraste, las drogas de abuso que no tienen efectos de habituación, producirían una liberación de dopamina no adaptativa e incluso sensibilizada después de un uso repetido de la droga. Según este punto de vista, estas consecuencias neuroquímicas de las drogas de abuso fortalecerían las asociaciones entre el refuerzo y los estímulos relacionados con la droga, lo cual constituiría las bases de la conducta adictiva (Di Chiara, 1998).

También en los años 90, el concepto de cambio entre conductas alternativas fue introducido para intentar dar una explicación funcional a los sistemas dopaminérgicos ascendentes (Redgrave et al. 1999; Robbins & Everitt, 1996). Desde este punto de vista, el incremento en la actividad dopaminérgica promovería la probabilidad de cambio entre fuentes de información alternativas. Este efecto quedaría plasmado en el cambio en el patrón temporal de una secuencia conductual o en la iniciación de nuevas respuestas. Bos y colaboradores aplicaron esta hipótesis al sistema dopaminérgico mesoacúmbico, sugiriendo que la dopamina en el *accumbens* estaría implicada en el

cambio de respuestas dirigidas por claves específicas (Bos, Charria Ortiz, Bergmans, & Cools, 1991).

Por otro lado, en el estudio de las bases neurales del refuerzo cerebral se pudo comprobar que ciertas condiciones ambientales, como la disponibilidad de reforzadores alternativos (Nader & Woolverton, 1991) o vivir en ambientes enriquecidos (Schenk, Lacelle, Gorman, & Amit, 1987), alteraba los efectos reforzantes de determinadas sustancias (LeSage, Stafford, & Glowa, 1999). El poder conocer los efectos de diferentes variables ambientales, como por ejemplo las referentes al contexto social, sobre la función dopaminérgica (Grant et al. 1998; Hall et al. 1998) y sobre su relación con los sistemas neurales del refuerzo (Morgan et al. 2002), podría proporcionarnos un nuevo modelo para evaluar los efectos reforzantes de diferentes tratamientos (Jones, 2002; Leshner, 2000). Se ha mostrado que ciertas condiciones ambientales pueden producir cambios relativamente rápidos en el sistema de neurotransmisión dopaminérgico en sujetos que muestran conductas de dominancia social, asociándose, dichos cambios, a diferencias en la vulnerabilidad a los efectos del refuerzo (Morgan et al. 2002).

Por último, dentro de este marco general de hipótesis iniciales, cabe destacar que autores como Wise, han sugerido que es necesario distinguir entre la motivación condicionada que precede y guía un acto instrumental de lo que es el reforzamiento, entendido éste como el fortalecimiento de las asociaciones entre un estímulo y un refuerzo o entre una respuesta y un refuerzo que se desarrollan con la recepción del propio refuerzo (Wise, 1989). Según Wise esta distinción no sólo podría ayudar a discernir sobre la implicación de la dopamina en la motivación inmediata, sino que también podría ayudar a vislumbrar el peso que tiene este neurotransmisor en los procesos atencionales y de consolidación de la memoria. Esta hipótesis surge en el marco del condicionamiento instrumental apetitivo en relación a la manipulación de los correlatos neuroquímicos en la situación de aprendizaje. De esta forma, un bloqueo del sistema dopaminérgico impide la adquisición de un condicionamiento instrumental donde el sujeto experimental ha de realizar alguna conducta para conseguir el refuerzo. Si el bloqueo se realiza en un animal que ya ha aprendido la conducta, éste responderá inicialmente pero su ejecución irá disminuyendo de forma progresiva, indicando una posible devaluación del reforzamiento. A pesar de que esta idea ha sido ampliamente aceptada, diferentes autores la han cuestionado.

### 5.2. Hipótesis del error de predicción del refuerzo como señal de aprendizaje.

En el sistema nervioso existen neuronas que detectan la llegada de un reforzador proporcionando una información sobre el valor motivacional y la identidad del mismo, que podría ayudar a construir representaciones neurales que permitan a los sujetos esperar recompensas futuras en consonancia con la experiencia previa y adaptar su conducta a los cambios en la contingencia de los refuerzos (Schultz, 2007, 2010).

Hoy sabemos que las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas responden de dos modos: uno tónico y otro fásico (Grace, Floresco, Goto, & Lodge, 2007; Joshua et al. 2009; Tsai et al. 2009; Zhang, Doyon, Clark, Phillips, & Dani, 2009). En su modo tónico, las neuronas dopaminérgicas mantienen un nivel regular basal de este neurotransmisor que posibilita las funciones normales de diversos circuitos neurales (Schultz, 2007). En su modo fásico, estas neuronas aumentan o disminuyen su tasa de respuesta de forma brusca provocando cambios notables en las concentraciones de dopamina (Schultz, 1998, 2007).

Después de la aparición de un refuerzo no predicho, la mayor parte de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo muestran una activación fásica de latencia corta (50-100m seg.) y de breve duración (<200 mseg.). Dicha activación es común en la mayoría de las neuronas de las regiones del tegmento medial que proyectan al accumbens y al córtex prefrontal y en algunas de los sectores laterales e intermedios que proyectan al caudado y al putamen (Berns, McClure, Pagnoni, & Montague, 2001; Ljungberg et al. 1992; Romo & Schultz, 1990; Schultz & Romo, 1990). Esta respuesta depende de la activación y la plasticidad de los receptores AMPA y NMDA del glutamato localizados en las neuronas dopaminérgicas (Blythe, Atherton, & Bevan, 2007; Harnett, Bernier, Ahn, & Morikawa, 2009; Parker et al. 2010) y parece ser crítica para diferentes tipos de aprendizaje tanto en tareas apetitivas como aversivas (Zweifel et al. 2009).

El estudio de las propiedades de esta respuesta fásica dopaminérgica en primates no humanos ha llevado a postular que podría codificar la discrepancia entre la ocurrencia del refuerzo y la predicción de la ocurrencia del mismo (Schultz, 2010; Waelti et al. 2001). De este modo, estas neuronas dopaminérgicas actuarían como detectores sensibles y flexibles de errores en la predicción del refuerzo, señalando no sólo la ocurrencia de una consecuencia apetitiva sino

también que dicha consecuencia es diferente a la esperada en un momento temporal determinado (Hollerman & Schultz, 1998). Un refuerzo que resulta mejor de lo predicho evoca una activación de esta respuesta dopaminérgica (error positivo en la predicción), un refuerzo que resulta peor de lo que se había predicho induce una depresión de la respuesta (error negativo en la predicción), mientras que un refuerzo que resulta tal como se esperaba no genera respuesta (Bayer & Glimcher, 2005; Fiorillo, Tobler, & Schultz, 2003; Hollerman & Schultz, 1998; Nakahara, Itoh, Kawagoe, Takikawa, & Hikosaka, 2004; Satoh, Nakai, Sato, & Kimura, 2003; Schultz, 1998; Schultz, Apicella, & Ljungberg, 1993; Schultz et al. 1997; Tobler, Fiorillo, & Schultz, 2005; Zaghoul et al. 2009).

Se ha sugerido que esta respuesta fásica de las neuronas dopaminérgicas podría constituir una señal crítica durante el aprendizaje en primates no humanos (Hollerman & Schultz, 1998; Schultz, 2010; Schultz et al. 1997). Según esta hipótesis, las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y del área tegmental ventral proporcionarían una señal que modificaría la transmisión sináptica en el estriado y en el córtex frontal (Hollerman & Schultz, 1998), para codificar la desviación o error entre el refuerzo actual recibido y las predicciones del tiempo y de la magnitud del refuerzo (Schultz et al. 1997).

La actividad fásica de las neuronas dopaminérgicas representa predicciones en relación al refuerzo de manera que se ajusta notablemente a las preferencias conductuales (Schultz, 2010). De esta forma, en primates no humanos se ha podido comprobar que estas señales dopaminérgicas muestran una preferencia por los refuerzos inmediatos sobre los demorados (Fiorillo, Newsome, & Schultz, 2008; Kobayashi & Schultz, 2008; Roesch, Calu, & Schoenbaum, 2007), por los refuerzos probables sobre los improbables (Fiorillo et al. 2003; Morris, Arkadir, Nevet, Vaadia, & Bergman, 2004; Satoh et al. 2003) y por los refuerzos de mayor magnitud (Tobler et al. 2005). En seres humanos, las neuronas dopaminérgicas codifican el valor reforzante del dinero (Zaghoul et al. 2009). Asimismo, las señales dopaminérgicas tienen lugar durante el aprendizaje con un curso temporal similar a las medidas conductuales de la predicción del refuerzo (Day, Roitman, Wightman, & Carelli, 2007; Hollerman & Schultz, 1998; Satoh et al. 2003; Takikawa, Kawagoe, & Hikosaka, 2004).

Las neuronas dopaminérgicas también muestran activaciones después de la aparición de un estímulo que predice la llegada de un refuerzo (Mirenovic & Schultz, 1996; Romo & Schultz, 1990; Schultz & Romo, 1990). Esta respuesta ocurre



independientemente de la modalidad sensorial del estímulo, de su posición espacial y del tipo de acción que se realiza para su consecución (Schultz, 2010). Las neuronas dopaminérgicas pueden predecir refuerzos de forma correcta incluso en contextos no convencionales donde los refuerzos asociados a un estímulo generan una reducción del valor de dicho estímulo (Bromberg-Martin, Matsumoto, Nakahara, & Hikosaka, 2010; Satoh et al. 2003) o inducen un cambio en el valor de un estímulo completamente diferente (Bromberg-Martin, Matsumoto, Hong, & Hikosaka, 2010). Cuando las demoras entre el estímulo y el refuerzo son cortas las predicciones temporales son más precisas y esto genera una menor actividad dopaminérgica, por el contrario cuando las demoras son largas las predicciones son menos fiables y el refuerzo provoca una marcada respuesta dopaminérgica (Fiorillo et al. 2008; Kobayashi & Schultz, 2008). Las neuronas dopaminérgicas señalan la preferencia por la predictibilidad, es decir por la búsqueda de contextos en los que la magnitud del refuerzo, su probabilidad y el momento en el que aparezca pueda conocerse de antemano (Bromberg-Martin & Hikosaka, 2009).

Desde un punto de vista anatómico, parece ser que las señales dopaminérgicas de error de predicción del refuerzo podrían ser codificadas por la corteza cingulada anterior (Holroyd & Coles, 2002), la corteza prefrontal medial (Matsumoto et al. 2007; Seo & Lee, 2007), la corteza orbitofrontal (Sul et al. 2010) y el estriado dorsal (Kim et al. 2009; Oyama, Hernadi, Iijima, & Tsutsui, 2010).

En definitiva, esta hipótesis sugiere que la respuesta fásica de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas podría constituirse como un índice del error en la predicción del refuerzo, entendido como la diferencia entre el refuerzo esperado y el refuerzo que se obtiene realmente. No obstante, hemos de tener presente que esta señal dopaminérgica podría generalizarse también a otro tipo de estímulos como aquellos que presentan saliencia para el sujeto o aquellos que implican novedad y que analizaremos en otras hipótesis que se describirán a continuación.

### 5.3. *Hipótesis de la atribución de saliencia incentiva.*

Continuamente las personas tomamos diferentes decisiones y priorizamos unos objetivos sobre otros. Para ello contamos con complejos mecanismos que asignan valores a los refuerzos y a los estímulos asociados a éstos (Flagel et al. 2011). Durante los procesos de aprendizaje asociativo, un estímulo inicialmente neutro que predice un refuerzo puede adquirir propiedades motivacionales en tanto que se convierte en un estímulo incentivo deseable y atractivo

para la persona (Ikemoto & Panksepp, 1996). La hipótesis de que la dopamina es necesaria para dicho proceso implica que un estímulo incentivo es efectivo en el momento presente debido a una asociación previa con la liberación de dopamina producida por el refuerzo primario.

Berridge y Robinson han intentado describir cómo la dopamina podría estar implicada en los procesos de refuerzo cerebral en función del concepto de saliencia incentiva, entendido como el proceso que es capaz de transformar la representación neural de un estímulo percibido que ha activado los procesos hedónicos en un incentivo atractivo buscado por el sujeto, capaz de aumentar la atención y de evocar conductas motoras voluntarias (Berridge & Robinson, 1998; Berridge & Robinson, 2003; Berridge, Robinson, & Aldridge, 2009). Según estos autores el papel de la dopamina se centraría en la atribución de valor incentivo a las claves que señalizan un refuerzo, convirtiéndose en estímulos deseables en sí mismos.

La principal crítica que se le ha hecho a esta hipótesis es que resulta complicado discernir si realmente la dopamina media las propiedades predictivas o las motivacionales de los estímulos asociados a los refuerzos, en tanto que ambas características a menudo se adquieren de forma conjunta. Recientemente, Flagel et al. (2011) han mostrado en ratas que la dopamina no es necesaria para todas las formas de aprendizaje donde los estímulos se convierten en predictores efectivos del refuerzo. Por el contrario, parece ser que este neurotransmisor actúa selectivamente en una forma de aprendizaje estímulo-refuerzo en la que se asigna saliencia incentiva a los estímulos asociados al refuerzo (Flagel et al. 2011). Según estos autores, en los individuos con tendencia a mostrar esta forma de aprendizaje, los estímulos asociados al refuerzo se convierten en estímulos poderosos para motivar y controlar la conducta, de manera que resulta más difícil resistirse a dichos estímulos, una característica que podría relacionarse con un control de impulsos deficitario (Flagel et al. 2010). Es necesario tener presente que la conducta humana motivada puede resultar mucho más compleja y está sujeta a una amplio rango de diferencias individuales que van desde las acciones altamente deliberadas hasta las acciones impulsivas dirigidas a la adquisición de refuerzos (Kuo, Sjöström, Chen, Wang, & Huang, 2009).

Tal como hemos ido viendo, para poder acceder de forma adecuada a los refuerzos, es necesario interpretar las claves contextuales del entorno de una forma adecuada, lo que permitiría predecir dónde y cuándo

podemos esperar recibir un determinado refuerzo. El hipocampo resulta de cardinal importancia para organizar diferentes aspectos del contexto en una red de memoria relacional (Eichenbaum, 2000). Asimismo, sabemos que las interacciones entre esta estructura del lóbulo temporal medial y el área tegmental ventral resultan importantes para establecer asociaciones entre el contexto y el refuerzo (Lisman & Grace, 2005). Recientemente, Luo y colaboradores han puesto de manifiesto que una conexión transináptica entre el hipocampo y el área tegmental ventral parece ser el sustrato neural por el que el contexto regula las conductas dirigidas a una meta. Concretamente, estos autores han identificado un circuito procedente del área CA3 del hipocampo dorsal al área tegmental ventral que utiliza el septum lateral como relevo. (Luo, Tahsili-Fahadan, Wise, Lupica, & Aston-Jones, 2011). Teniendo presente que las neuronas hipocámpales de CA3 parecen reaccionar más a cambios globales que a cambios locales en el ambiente (Alvernhe, Van Cauter, Save, & Poucet, 2008) y que el papel de las neuronas dopaminérgicas en la atribución de saliencia cada vez está adquiriendo mayor relevancia (Bromberg-Martin, Matsumoto, & Hikosaka, 2010b), podría ser posible que la región CA3 del hipocampo dorsal transmita la información al área tegmental ventral acerca del contexto actual en conjunto, lo cual permitiría una activación rápida de las neuronas dopaminérgicas para promover una atribución de saliencia a los contextos condicionados. Dicho procesamiento puede resultar cardinal para las funciones cognitivas, en tanto que posibilitaría la puesta en marcha de ajustes en la conducta en respuesta a un medio fundamentalmente cambiante.

En definitiva, en los últimos años se ha dado un esfuerzo creciente por delimitar los diferentes componentes psicológicos del refuerzo y las bases neurales subyacentes. Según la hipótesis que acabamos de presentar, uno de los componentes es el de saliencia incentiva para referirse a un tipo de motivación que dependería fundamentalmente de la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas y que promovería el acercamiento y la obtención de refuerzos, pudiéndose distinguir de otras formas de procesamiento cognitivo mediadas por diferentes circuitos corticales (Berridge et al. 2009).

#### *5.4. Hipótesis del valor motivacional y de la saliencia motivacional.*

Tal como hemos analizado en la hipótesis anterior, la saliencia incentiva se aplica sólo a los estímulos deseables para el sujeto, mientras que la saliencia motivacional se refiere tanto a estímulos reforzantes

como a estímulos aversivos (Berridge & Robinson, 1998; Berridge et al. 2009). En muchos sentidos, las personas tratamos a los acontecimientos reforzantes y a los acontecimientos aversivos de formas opuestas, reflejando su valor motivacional opuesto. Continuamente buscamos refuerzos, asignándoles un valor positivo, a la vez que evitamos situaciones aversivas asignándoles un valor negativo. También tratamos a los estímulos aversivos y reforzantes de una forma similar, denotando una saliencia motivacional similar. En este sentido, tanto los estímulos reforzantes como los estímulos aversivos inducen una orientación de la atención, generan un procesamiento cognitivo y aumentan la motivación en general, en contraposición con los estímulos neutros desde un punto de vista motivacional (aquellos que no son reforzantes ni aversivos).

Los resultados mostrados por diferentes trabajos son consistentes con la hipótesis de que las neuronas dopaminérgicas codifican la saliencia motivacional (Barr et al. 2009; Fadok, Dickerson, & Palmiter, 2009; Joseph, Datla, & Young, 2003; Zweifel et al. 2009). No obstante, otros trabajos son más consistentes con la hipótesis de que las neuronas dopaminérgicas codifican el valor motivacional (Liu, Shin, & Ikemoto, 2008; Roitman, Wheeler, Wightman, & Carelli, 2008).

Recientemente, Matsumoto y Hikosaka (2009) han mostrado que las neuronas dopaminérgicas pueden mostrar diferentes propiedades motivacionales. Un tipo de neurona dopaminérgica se activa en situaciones reforzantes y se inhibe en situaciones aversivas, como si codificara el valor motivacional. Mientras que un segundo tipo se activa en situaciones reforzantes y aversivas de una forma similar, como si codificara la saliencia motivacional. En ambas tipologías, existen neuronas que son sensibles a las predicciones de estímulos reforzantes y aversivos, respondiendo cuando los estímulos reforzantes son más reforzantes que lo que se había predicho y los aversivos resultan más aversivos que lo que se había predicho (Matsumoto & Hikosaka, 2009). No obstante, estas dos tipologías difieren en la naturaleza de su código predictivo, de manera que las neuronas dopaminérgicas que codifican el valor motivacional codifican de forma precisa la señal del error de predicción, incluyendo una marcada inhibición inducida por la omisión de refuerzos y una activación media generada por la omisión de estímulos aversivos. Por otro lado, las neuronas que codifican la saliencia motivacional responden cuando las situaciones salientes se encuentran presentes pero no cuando están ausentes (Matsumoto & Hikosaka, 2009). Es por esto que las neuronas que codifican la saliencia motivacional

podrían contribuir al aprendizaje de errores positivos de predicción (por ejemplo, mostrando una marcada respuesta ante la aparición de un refuerzo inesperado) pero no al aprendizaje de errores negativos de predicción (por ejemplo, no mostrando activación ante la omisión de un refuerzo inesperado) (Schultz, 2010).

De forma similar a la codificación del valor motivacional, se han encontrado señales dopaminérgicas fásicas capaces de codificar estímulos aversivos mediante inhibición (Roitman et al. 2008). Asimismo, de forma similar a la codificación de la saliencia motivacional, se han encontrado señales dopaminérgicas fásicas capaces de codificar estímulos aversivos mediante excitación (Anstrom et al. 2009; Joshua et al. 2009).

Las neuronas dopaminérgicas que codifican el valor motivacional envían una señal de error de predicción para los acontecimientos reforzantes y los acontecimientos aversivos en sentidos opuestos, proporcionando una señal de aprendizaje apropiada para la búsqueda, evaluación y para el aprendizaje del valor (Berridge & Robinson, 1998; Schultz et al. 1997; Wise, 2004). En esta línea, un estímulo que active a estas neuronas generará un acercamiento, que se le asigne un valor alto y que se adquieran mediante el aprendizaje las pautas para buscar dicho estímulo en un futuro. Por otro lado, un estímulo que inhiba a estas neuronas inducirá evitación, la asignación de un valor bajo y que se aprendan las pautas que permitirán evitarlo en el futuro (Bromberg-Martin et al. 2010b). Por el contrario, tanto las situaciones reforzantes como las situaciones aversivas activan a las neuronas dopaminérgicas que codifican la saliencia motivacional, mientras que los acontecimientos neutros provocan una respuesta muy débil o nula de esta población celular. Esto proporcionará una señal de aprendizaje que le permita al sujeto detectar, predecir y responder ante circunstancias de gran importancia (Horvitz, 2000; Joseph et al. 2003; Redgrave et al. 1999). Para poder llevar a cabo estas acciones, la orientación de la atención, el control cognitivo y la selección de la respuesta apropiada son procesos que pueden resultar de cardinal importancia. Se ha podido comprobar que tanto los estímulos reforzantes como los estímulos aversivos (no así los estímulos neutros) inducen reacciones de orientación (Austin & Duka, 2010; Matsumoto & Hikosaka, 2009), activan los circuitos neurales de control cognitivo y de selección de respuesta (Savine, Beck, Edwards, Chiew, & Braver, 2010) y provocan un aumento general de la motivación (Barr et al. 2009; Joseph et al. 2003; Pfaff, Frohlich, & Morgan, 2002).

La distribución anatómica de las neuronas dopaminérgicas que codifican la saliencia motivacional y el valor motivacional parece ser diferencial, de forma que las neuronas que codifican la saliencia motivacional se localizarían en la sustancia negra (*pars compacta*) dorsolateral, mientras que las que codifican el valor motivacional se encontrarían en la sustancia negra (*pars compacta*) ventromedial y en la zona lateral del área tegmental ventral (Matsumoto & Hikosaka, 2009; Mirenowicz & Schultz, 1996; Nomoto, Schultz, Watanabe, & Sakagami, 2010). Por otro lado, la corteza prefrontal ventromedial, la región *shell* del núcleo accumbens y la habénula lateral serían regiones de cardinal importancia para la codificación del valor motivacional (Hikosaka, 2010; Jensen et al. 2007; Litt, Plassmann, Shiv, & Rangel, 2011; Matsumoto & Hikosaka, 2009; Roitman et al. 2008; Shumake, Ilango, Scheich, Wetzel, & Ohl, 2010). El estriado dorsal parece recibir tanto señales de codificación del valor motivacional como de la saliencia motivacional (Balleine & O'Doherty, 2010; Haber & Knutson, 2010; Klingberg, 2010), mientras que la región *core* del núcleo accumbens (Anstrom et al. 2009; Day et al. 2007; Ghods-Sharifi & Floresco, 2010), el núcleo central de la amígdala (Belova, Paton, Morrison, & Salzman, 2007; Shabel & Janak, 2009) y la corteza prefrontal dorsolateral podrían constituirse como regiones importantes para la codificación de la saliencia motivacional (Di Chiara, 2002; Joseph et al. 2003; Lapish, Kroener, Durstewitz, Lavin, & Seamans, 2007; Ventura, Morrone, La Mela, & Puglisi-Allegra, 2008).

En definitiva, esta hipótesis sugiere la existencia de dos tipologías de neuronas dopaminérgicas con una distribución anatómica diferencial y que codificarían el valor motivacional y la saliencia motivacional.

##### 5.5. Hipótesis de la codificación de situaciones aversivas.

Se ha podido comprobar que las neuronas dopaminérgicas responden de forma fásica ante diferentes situaciones que no son intrínsecamente reforzantes ni tampoco se constituyen como claves predictoras de la aparición de futuros refuerzos. No obstante, este tipo de señales pueden resultar de cardinal importancia para el procesamiento de la información motivacional. Algunos autores agrupan estas situaciones en dos grandes categorías, a saber, las situaciones aversivas y las situaciones de alerta (Bromberg-Martin et al. 2010b). En relación a las últimas, se trata de estímulos sensoriales que aparecen de forma inesperada y que potencialmente pueden ser de gran importancia para el sujeto. En la siguiente hipótesis profundizaremos en cómo la dopamina podría

codificarlas. En relación a las primeras, se trata de estímulos que resultan intrínsecamente indeseables para el sujeto y de las claves sensoriales que han adquirido propiedades aversivas al asociarse de forma contingente con dichos estímulos.

Un sistema neuronal capaz de responder ante situaciones aversivas proporciona un elemento clave para el control motivacional (Berridge & Robinson, 1998; Horvitz, 2000; Joseph et al. 2003; Redgrave et al. 1999; Schultz, 1998). Diferentes trabajos han mostrado que las situaciones aversivas aumentan los niveles de dopamina y que la aversión conductual se encuentra mediada por altos niveles de este neurotransmisor (Barr et al. 2009; Fadok et al. 2009; Joseph et al. 2003; Zweifel et al. 2009). No obstante, otros trabajos han encontrado que las situaciones aversivas reducen los niveles de dopamina y que la aversión conductual se encuentra mediada por niveles bajos de esta sustancia (Liu et al. 2008; Roitman et al. 2008). Un tercer grupo de trabajos han mostrado que las experiencias aversivas causan diferentes patrones de liberación dopaminérgica en distintas regiones cerebrales y pueden producir efectos conductuales similares a los causados por experiencias reforzantes y aversivas (Bassareo, De Luca, & Di Chiara, 2002; Pascucci, Ventura, Latagliata, Cabib, & Puglisi-Allegra, 2007; Wheeler et al. 2008). Según algunos autores, esta diversidad en los patrones de liberación de dopamina resulta difícil de reconciliar con la idea de que las neuronas dopaminérgicas transmiten una señal motivacional uniforme a todas las estructuras cerebrales. Dicha diversidad, no obstante, se podría explicar si partiéramos de la idea de que las neuronas dopaminérgicas son en sí mismas diversas y se encuentran compuestas por poblaciones neurales múltiples que subyacen a diferentes aspectos del procesamiento de la información aversiva (Bromberg-Martin et al. 2010b). En esta línea se ha podido comprobar que tanto los estímulos aversivos como las claves que los predicen excitan o inhiben fásicamente diferentes grupos de neuronas dopaminérgicas (p.e. Brischoux, Chakraborty, Brierley, & Ungless, 2009; Coizet, Dommett, Redgrave, & Overton, 2006; Joshua et al. 2009; Matsumoto & Hikosaka, 2009).

En definitiva, esta hipótesis sugiere por un lado que las neuronas dopaminérgicas también serían importantes para la codificación de estímulos que no son reforzantes en sí mismos ni tampoco predicen la aparición de refuerzos futuros y, por otro, que formarían parte de un sistema de respuesta ante situaciones aversivas como elemento fundamental en el control motivacional.

### 5.6. *Hipótesis atencional.*

Los estímulos inesperados, novedosos, salientes y potencialmente peligrosos son de alta prioridad para el sistema nervioso y son procesados a expensas de la conducta y de la actividad neural en curso (Pfaff et al. 2002). Por lo tanto, estos estímulos tienen que ser capaces de evocar un aumento de la activación general inespecífica (arousal) y de la reorganización de los recursos atencionales y cognitivos del sujeto para poner en marcha secuencias de conducta adecuadas a las demandas del entorno (Pfaff et al. 2002). Existen diversos mecanismos cognitivos cuya funcionalidad es potenciar el procesamiento neural de estímulos sensoriales relevantes, para facilitar la discriminación entre señales y estímulos distractores y dirigir al sujeto hacia localizaciones particulares en las cuales podrían aparecer dichas señales (Hopfinger, Buonocore, & Mangun, 2000; Miller, 2000).

Según la hipótesis atencional, la activación de las neuronas dopaminérgicas estaría implicada en la redistribución de los mecanismos atencionales y en las selecciones conductuales en favor de estímulos biológicamente importantes (salientes) e inesperados para el organismo (Di Chiara, 2002; Horvitz, 2000; Joseph et al. 2003; Lisman & Grace, 2005; Pezze & Feldon, 2004; Redgrave & Gurney, 2006; Redgrave et al. 1999). En otras palabras, esta hipótesis sugiere que las neuronas dopaminérgicas transmiten señales adicionales relacionadas con experiencias sorprendentes, novedosas, salientes e incluso aversivas. Desde este punto de vista, para que un organismo pueda acercarse a un refuerzo y consumirlo es necesario, primero, interrumpir la conducta puesta en marcha, cambiar el foco de atención y redistribuir los recursos cognitivos y conductuales por los que compiten múltiples subsistemas. Según estos autores el papel de la respuesta dopaminérgica podría ser el proporcionar una señal que facilitara dicha redistribución en favor de algún evento inesperado significativo para el sujeto, como por ejemplo la ocurrencia de un refuerzo (Redgrave & Gurney, 2006; Redgrave et al. 1999). De esta forma, la dopamina podría ayudar a asociar la representación neural de este evento con la selección de una acción particular, siendo esta relación la que se podrá ver fortalecida o debilitada a posteriori por las señales de refuerzo. Por tanto, el patrón de activación de las neuronas dopaminérgicas podría representar un componente esencial en los procesos atencionales y ser un requisito previo para el aprendizaje asociativo. De este modo, las neuronas dopaminérgicas podrían desempeñar un papel crítico en la regulación de los

mecanismos atencionales que posibilitan la relación del organismo con el medio ambiente externo, para preparar al sujeto a responder ante eventos inesperados, a través de la inducción de la alternancia de los recursos atencionales y conductuales hacia los estímulos que son biológicamente significativos (Redgrave & Gurney, 2006; Redgrave et al. 1999).

Los estímulos sensoriales de alta intensidad, sorprendentes e inesperados inducen ráfagas de excitación en una gran proporción de neuronas dopaminérgicas mesencefálicas. Estas respuestas de alerta y atención parecen reflejar el grado en el que un estímulo determinado sorprende al sujeto y captura su atención, de forma que su actividad se ve marcadamente reducida si el estímulo se presenta en momentos predecibles, si se está prestando atención a otra cosa o durante el sueño (Horvitz, 2000; Schultz, 1998; Takikawa et al. 2004). Estas ráfagas de respuesta dopaminérgica también son evocadas por estímulos sensoriales de baja intensidad pero que resultan importantes por su novedad, reduciéndose y habituándose a medida que el estímulo se vuelve familiar para el sujeto (Ljungberg et al. 1992; Schultz, 1998).

Desde un punto de vista temporal, es necesario tener presente que las señales atencionales dopaminérgicas que informan sobre la importancia potencial de un estímulo tienen lugar a latencias cortas y correlacionan con reacciones de orientación, mientras que las señales motivacionales dopaminérgicas que informan sobre el significado reforzante o aversivo de un estímulo suelen ocurrir a latencias más largas y correlacionan con conductas de aproximación o evitación (Fiorillo et al. 2008; Joshua et al. 2009; Kobayashi & Schultz, 2008; Nomoto et al. 2010; Schultz, 2010; Schultz & Romo, 1990; Waelti et al. 2001). En base a esto, algunos autores sugieren que las respuestas de alerta y atención son simplemente señales de error de predicción del refuerzo que tienen lugar a latencias cortas para codificar el valor reforzante de un estímulo antes de que éste haya sido completamente discriminado (Kakade & Dayan, 2002). Otros autores, por el contrario, sugieren que las respuestas de alerta y atención podrían diferenciarse de las señales dopaminérgicas que codifican el refuerzo, en tanto que las primeras estarían generadas por procesos neurales que motivarían la aparición de reacciones rápidas ante estímulos potencialmente importantes para el sujeto (Bayer & Glimcher, 2005; Bromberg-Martin, Matsumoto, & Hikosaka, 2010a; Bromberg-Martin et al. 2010; Nomoto et al. 2010; Satoh et al. 2003).

A pesar de esta disociación, parece ser que los

estímulos novedosos y sorprendentes activan a diferentes circuitos relacionados con las neuronas dopaminérgicas e implicados en el procesamiento de la información reforzante (Duzel, Bunzeck, Guitart-Masip, & Duzel, 2010). Además, algunos autores sugieren que las señales de alerta y atención se podrían enviar a las neuronas dopaminérgicas que codifican la saliencia motivacional y a las neuronas dopaminérgicas que codifican el valor motivacional para promover la orientación de los recursos atencionales, la puesta en marcha de determinados recursos cognitivos y el aumento de la motivación para llevar a cabo un plan de acción y para asignar un valor positivo a los entornos donde las claves sensoriales potencialmente importantes pueden ser anticipadas por adelantado (Bromberg-Martin et al. 2010b).

### 5.7. Hipótesis de los efectos de búsqueda y acercamiento al refuerzo.

Diversas evidencias experimentales dan soporte a la idea que las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral que inervan el estriado ventral forman parte de un sistema generalizado de búsqueda y acercamiento al refuerzo, diseñado evolutivamente para permitir a los organismos la génesis de respuestas eficientes dirigidas a la consecución de metas o fines determinados, en respuesta a un gran número de incentivos tanto positivos como negativos (Ikemoto & Panksepp, 1999; Ikemoto, 2010).

Esta hipótesis se basa en que la dopamina parece desempeñar un papel clave en el refuerzo en tanto que evoca un acercamiento e induce un acercamiento condicionado al mismo. Es necesario tener presente que la función dopaminérgica depende de dónde se libera este neurotransmisor. La vía dopaminérgica que va del área tegmental ventral al estriado ventral es particularmente importante para el refuerzo (Pierce & Kumaresan, 2006). No obstante, esta proyección dopaminérgica no es funcionalmente homogénea. Concretamente, se ha sugerido que la parte medial de esta vía parece ser especialmente importante para el refuerzo y el arousal, mientras que la parte lateral parece estar más relacionada con las repuestas específicas condicionadas (Ikemoto, 2007). Según esta hipótesis, la capacidad de esta vía para mediar el refuerzo proviene de las interacciones con diversas estructuras cerebrales que coordinan varias funciones selectivas para promover, en última instancia, una función global de acercamiento (Ikemoto & Panksepp, 1999; Ikemoto, 2010).

Esta hipótesis se ajusta a la idea de que una única región cerebral no es suficiente para contener todos los mecanismos que permiten procesar la información

reforzante en todos sus niveles, dado que serían múltiples regiones ubicadas en diferentes localizaciones las que explicarían el refuerzo en todas sus dimensiones. Anatómicamente, diferentes trabajos han mostrado que el área tegmental ventral es funcionalmente heterogénea y que la región posterior resulta de mayor importancia para el refuerzo en comparación con la región anterolateral (p.e Olson & Nestler, 2007; Rodd et al. 2008). De forma añadida, esta región contiene además de las dopaminérgicas, neuronas gabaérgicas y glutamatérgicas (Olson & Nestler, 2007). Por otro lado, del estriado ventral también presenta elementos anatómica y funcionalmente heterogéneos. La región medial parece ser de mayor importancia para el procesamiento de la información reforzante (Ikemoto, 2010). Esta región recibe mayoritariamente las proyecciones dopaminérgicas de la región posterior del área tegmental ventral, mientras que la región lateral del estriado ventral las recibe en su mayor parte de la región anterolateral del área tegmental ventral (Ikemoto, 2007). Según esta hipótesis, además de la porción medial de la vía dopaminérgica procedente del área tegmental ventral con destino al estriado ventral, otras regiones cerebrales implicadas en el procesamiento de la información reforzante serían la corteza prefrontal medial, el núcleo supramamilar, los núcleos mesencefálicos del rafe, el núcleo tegmental rostromedial, el septum, el hipotálamo lateral y la sustancia gris periacueductal (p.e Ikemoto, 2010; Jhou, Fields, Baxter, Saper, & Holland, 2009; Shin & Ikemoto, 2010).

Inicialmente se postuló la existencia de un sistema de búsqueda del refuerzo (Ikemoto & Panksepp, 1996; Panksepp, 1998) donde la dopamina del sistema mesolímbico dopaminérgico desempeñaría un papel crítico en las integraciones sensoriomotoras y cognitivas que facilitan las respuestas de búsqueda. De este modo, la dopamina sería crucial para crear un estado de motivación para buscar refuerzos (Berridge & Robinson, 1998) y para promover la aparición de conductas flexibles de búsqueda y de aproximación a estímulos novedosos o salientes, permitiendo el establecimiento de asociaciones entre los estímulos del contexto y las respuestas consumatorias realizadas, de manera que estos estímulos adquirirían propiedades incentivas y controlarían la conducta en posteriores ocasiones (Panksepp, 1998). Asimismo, la liberación de dopamina también estimularía la aparición de respuestas dirigidas a claves de seguridad. Esta formación de representaciones incentivas no incluiría ni la recuperación de la información relacionada con el

estímulo incentivo, ni la expresión de conductas basadas en respuestas incentivas sobreaprendidas (por ejemplo, los hábitos) que dependerían de otros sistemas de aprendizaje controlados por otros circuitos dopaminérgicos, como el del estriado dorsal (Ikemoto & Panksepp, 1999).

Posteriormente la hipótesis se fue ampliando a un sistema global de acercamiento al refuerzo (Ikemoto & Panksepp, 1999; Ikemoto, 2010). Esta hipótesis se ha centrado en la premisa que el refuerzo se encuentra íntimamente ligado con el acercamiento y con la retirada. De este modo, en el sistema nervioso existirían procesos neurales intrínsecos (módulos) que coordinarían varias funciones selectivas (procesos cognitivos, perceptivos, viscerales y de reforzamiento) en funciones globales de acercamiento y de retirada. El módulo coordinador organizaría el acercamiento adaptativo en respuesta a estímulos que han de ser percibidos y evaluados por módulos sensoriales, perceptivos y cognitivos (Ikemoto, 2010). La activación de este módulo coordinador dependerá del contexto, de modo que será mínima en contextos fijos donde las condiciones ambientales y los acontecimientos son predecibles y aumentará delante de refuerzos inesperados o estímulos asociados contingentemente a éstos (Schultz, 2010). Además, el módulo coordinador también podrá activarse en ciertos contextos aversivos donde es posible implementar acciones que prevengan que un acontecimiento aversivo tenga lugar. De manera que este módulo se verá activamente inhibido por estímulos aversivos potencialmente amenazantes para la vida del sujeto que aparezcan de forma impredecible (Ungless, Magill & Bolam, 2004), para promover la retirada en lugar del acercamiento (Liu et al. 2008). Por otro lado, el módulo coordinador interactuará con procesos de reforzamiento que utilicen información sensoriomotora, perceptual y cognitiva para la selección de respuestas adaptativas (Ikemoto & Panksepp, 1999). Asimismo, el módulo coordinador desempeñará un papel principal en la regulación del estado interno del organismo, función que dependerá de la interacción con los módulos que monitorizan y controlan las condiciones internas (Ikemoto, 2010).

Esta hipótesis sugiere que los procesos de coordinación que promueven el acercamiento al refuerzo provienen de las interacciones entre diferentes estructuras cerebrales, incluyendo el sistema dopaminérgico medial del área tegmental ventral al estriado ventral, el núcleo supramamilar, los núcleos mesencefálicos del rafe, el núcleo tegmental rostromedial y otras regiones asociadas como la corteza prefrontal medial, el área septal, el pálido ventral, el

núcleo de la cama de la estría terminal, el área preóptica, el hipotálamo lateral, la habénula lateral, la sustancia gris periacueductal, el núcleo tegmental laterodorsal y el área parabraquial (p.e Ikemoto, 2010; Jhou et al. 2009; Shin & Ikemoto, 2010).

En tanto que el módulo coordinador del acercamiento al refuerzo orquesta la actividad de diversas funciones cerebrales para promover un acercamiento adaptativo, según esta hipótesis una disfunción de este sistema podría derivar en alteraciones motivacionales de índole diversa (Ikemoto, 2010).

#### 5.8. Hipótesis de las poblaciones celulares.

Recientemente, Bromberg-Martin et al. (2010b) han sugerido una hipótesis integradora para explicar la disparidad en los resultados encontrados entre los diferentes estudios que han analizado el papel de la dopamina en el refuerzo. Estos autores sugieren que dicha disparidad podría explicarse a partir de la existencia de diversas poblaciones de neuronas dopaminérgicas que enviaran diferentes señales motivacionales acerca de situaciones tanto reforzantes como no reforzantes. Estos autores sugieren que las neuronas dopaminérgicas transmitirían múltiples señales generadas por procesos neurales diferentes, algunas de las cuales reflejarían predicciones detalladas sobre acontecimientos reforzantes y aversivos, mientras que otras reflejarían una respuesta rápida a situaciones de gran importancia potencial para el sujeto (Bromberg-Martin et al. 2010b).

Esta hipótesis sugiere que una población de neuronas dopaminérgicas formaría parte de un sistema neural encargado de asignar el valor motivacional, promover acciones de búsqueda del refuerzo, evitar situaciones aversivas y asegurarse de que las situaciones de alerta puedan ser predichas de antemano. Otra población de neuronas dopaminérgicas formaría parte de un sistema neural encargado de la orientación de los recursos atencionales hacia los estímulos potencialmente importantes, del procesamiento cognitivo para la elección de una respuesta y para recordar las consecuencias de dicha elección, y el aumento de la motivación para insistir en la consecución de unos resultados óptimos (Bromberg-Martin et al. 2010b).

Esta hipótesis hace hincapié en la idea de que las neuronas dopaminérgicas estarían implicadas en el procesamiento de la información sobre la búsqueda de estímulos de valor para el sujeto, sobre situaciones salientes desde un punto de vista motivacional y sobre cambios atencionales y señales de alerta del entorno. Por este motivo esta hipótesis parece ser la más rica y

completa de todas las expuestas en este trabajo, en tanto que integra los supuestos de otras hipótesis, como la *hipótesis del error de predicción del refuerzo*, la *hipótesis de los efectos de búsqueda y acercamiento al refuerzo*, la *hipótesis del valor motivacional y de la saliencia motivacional* y la *hipótesis atencional*.

## 6. Conclusiones

Existen diferentes sistemas neurales y endocrinos que pueden facilitar la formación de las trazas de memoria. Parece ser que estos sistemas moduladores son capaces de influir sobre la formación de diferentes tipos de memorias, por lo que es posible sugerir que todos ellos pudieran actuar a través de algún mecanismo común críticamente implicado en el proceso de consolidación. Tal como hemos visto, uno de los sistemas neurales que se ha mostrado eficaz en la modulación positiva de la memoria ha sido el sustrato nervioso del refuerzo. Hoy en día, son múltiples las evidencias experimentales que han puesto de manifiesto el efecto facilitador que la activación de este sistema neural tiene sobre la consolidación de la memoria.

Considerando los efectos de la activación del sustrato nervioso del refuerzo sobre los cambios morfológicos y funcionales a largo plazo y teniendo en cuenta que la activación de las neuronas mesolímbicas dopaminérgicas parece ser una condición íntimamente relacionada con su actividad, un posible mecanismo subyacente al efecto facilitador del sustrato nervioso del refuerzo sobre la formación de la memoria podría ser a través de la inducción de los mecanismos neurobiológicos compartidos por el procesamiento de la información reforzante y por los procesos de aprendizaje y memoria de diferentes sistemas cerebrales. Los resultados de diversos trabajos experimentales han mostrado que uno de estos mecanismos podría ser la inducción de un incremento de la activación general del sistema nervioso durante el período crítico del procesamiento de la información. Así, por ejemplo, se ha podido comprobar que el aumento de dopamina resultante de la AEIC en el haz prosencefálico medial no sólo se produce en las vías dopaminérgicas ascendentes que proyectan al núcleo accumbens y al córtex prefrontal, sino que también regula la excitabilidad de las neuronas corticopetales colinérgicas del prosencéfalo basal relacionadas con diferentes funciones de arousal (Sarter & Bruno, 2000). Asimismo, la AEIC induce un aumento general de la expresión de c-Fos y de otros genes, muchos de los cuales relacionados con la plasticidad neural, en regiones cerebrales como la amígdala, la corteza prefrontal, el hipocampo y el estriado dorsal (Huguet et

al. 2009; Kadar et al. 2011), e incrementa los niveles de diversos neurotransmisores excitatorios en el hipocampo y otras regiones corticales (Shankaranarayana Rao et al. 1998), sugiriendo que los efectos activadores de los sistemas de refuerzo cerebral podrían afectar a múltiples mecanismos de arousal. Los diferentes mecanismos de arousal central promueven la excitabilidad de las neuronas de la corteza y de otras estructuras telencefálicas, como la amígdala, el hipocampo o el estriado, facilitando, de esta manera, el procesamiento de la información. Si este efecto facilitativo tiene lugar durante la fase crítica de consolidación de la memoria, ésta se podría modular positivamente, de la misma forma que podemos modular positivamente los procesos atencionales cuando la activación de los sistemas de arousal coincide con la fase de recogida de información (Corbetta & Shulman, 2002). Existen numerosas evidencias experimentales que apoyan esta hipótesis, ya que se ha podido comprobar que diversos sistemas cerebrales y hormonales específicos activados por arousal regulan la formación de la memoria a largo plazo (Hyman et al. 2006; McGaugh, 1996). Por lo tanto, teniendo en cuenta que el sustrato nervioso del refuerzo activa varios de los sistemas de arousal que favorecen el procesamiento de la información, es posible que facilite la consolidación de la memoria actuando a través de dichos sistemas.

En definitiva, creemos que existen múltiples rasgos equivalente entre los mecanismos de refuerzo cerebral y los procesos de aprendizaje y memoria, tanto desde una perspectiva conductual como desde una perspectiva celular y molecular. Consideramos que la activación general inespecífica del sistema nervioso que se produce en momentos críticos del procesamiento de la información podría ser un punto de interacción funcional y fisiológica entre ambos. Además, pensamos que se avanzaría de forma rápida en el conocimiento del refuerzo y la adicción si muchos de los trabajos se complementaran con otras investigaciones centradas en la comprensión de los mecanismos del aprendizaje y la memoria.

## References

- Abel, T., & Matthew-Latta, K. (2001). Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. *Current Opinion in Neurobiology*, *11*, 180-187.
- Aldavert-Vera, L., Costa-Miserachs, D., Massanés-Rotger, E., Soriano-Mas, C., Segura-Torres, P., & Morgado-Bernal, I. (1997). Facilitation of a distributed shuttle-box conditioning with posttraining intracranial self-stimulation in old rats. *Neurobiology of learning and memory*, *67*, 254-258.
- Aldavert-Vera, L., Segura-Torres, P., Costa-Miserachs, D., & Morgado-Bernal, I. (1996). Shuttle-box memory facilitation by posttraining intracranial self-stimulation: differential effects in rats with high and low basic conditioning levels. *Behavioral neuroscience*, *110*, 346-352.
- Alvernhe, A., Van Cauter, T., Save, E., & Poucet, B. (2008). Different CA1 and CA3 representations of novel routes in a shortcut situation. *Journal of Neuroscience*, *28*(29), 7324-7333.
- Anokhin, K., Tiunova, A., & Rose, S. (2002). Reminder effects - reconsolidation or retrieval deficit? Pharmacological dissection with protein synthesis inhibitors following reminder for a passive-avoidance task in young chicks. *European Journal of Neuroscience*, *15*, 1759-1765.
- Anstrom, K., Miczek, K., & Budygin, E. (2009). Increased phasic dopamine signaling in the mesolimbic pathway during social defeat in rats. *Neuroscience*, *161*.
- Apicella, P., Legallet, E., & Trouche, E. (1997). Responses of tonically discharging neurons in the monkey striatum to primary rewards delivered during different behavioural states. *Experimental brain research*, *116*, 456-466.
- Austin, A., & Duka, T. (2010). Mechanisms of attention for appetitive and aversive outcomes in Pavlovian conditioning. *Behavioural brain research*, *213*, 19-26.
- Balleine, B., & O'Doherty, J. (2010). Human and rodent homologies in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology*, *35*, 48-69.
- Barr, G., Moriceau, S., Shionoya, K., Muzny, K., Gao, P., Wang, S., y otros. (2009). Transitions in infant learning are modulated by dopamine in the amygdala. *Nature neuroscience*, *12*, 1364-1366.
- Bassareo, V., De Luca, M., & Di Chiara, G. (2002). Differential Expression of Motivational Stimulus Properties by Dopamine in Nucleus Accumbens Shell versus Core and Prefrontal Cortex. *Journal of neuroscience*, *22*, 4709-4719.
- Baxter, M., & Murray, E. (2002). The amygdala and reward. *Nature reviews neuroscience*, *3*, 563-573.
- Bayer, H., & Glimcher, P. (2005). Midbrain dopamine neurons encode a quantitative reward prediction error signal. *Neuron*, *47*, 129-141.
- Belova, M., Paton, J., Morrison, S., & Salzman, C. (2007). Expectation modulates neural responses to pleasant and aversive stimuli in primate amygdala. *Neuron*, *55*, 970-984.
- Beninger, R., & Millar, R. (1998). Dopamine D1-like receptors and reward-related incentive learning. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, *22*, 335-345.
- Berke, J., & Hyman, S. (2000). Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron*, *25*, 515-532.
- Berns, G., McClure, S., Pagnoni, G., & Montague, P. (2001). Predictability modulates human brain response to reward. *Journal of neuroscience*, *21*, 2793-2798.



- Berridge, K., & Robinson, T. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain research review*, 28(3), 309–369.
- Berridge, K., & Robinson, T. (2003). Parsing reward. *Trends in neuroscience*, 26(9), 507–513.
- Berridge, K., Robinson, T., & Aldridge, J. (2009). Dissecting components of reward: ‘liking’, ‘wanting’, and learning. *Current opinion in pharmacology*, 9(1), 65–73.
- Bevilaqua, L. R., Medina, J. H., Izquierdo, I., Cammarota, M. (2008). Reconsolidation and the fate of consolidated memories. *Neurotoxicity Research*, 14(4), 353–358.
- Bindu, P., & Desiraju, T. (1990). Increase of dendritic branching of CA3 neurons of hippocampus and self-stimulation areas in subjects experiencing self-stimulation of lateral hypothalamus and substantia nigra-ventral tegmental area. *Brain research*, 527, 171–175.
- Bissiere, S., Humeau, Y., & Luthi, A. (2003). Dopamine gates LTP induction in lateral amygdala by suppressing feedforward inhibition. *Nature neuroscience*, 6, 587–592.
- Blythe, S., Atherton, J., & Bevan, M. (2007). Synaptic activation of dendritic AMPA and NMDA receptors generates transient high-frequency firing in substantia nigra dopamine neurons in vitro. *Journal of neurophysiology*, 97, 2837–2850.
- Bonci, A., & Malenka, R. (1999). Properties and plasticity of excitatory synapses on dopaminergic and GABAergic cells in the ventral tegmental area. *Journal of neuroscience*, 19, 3723–3730.
- Bos, R., Charria Ortiz, G., Bergmans, A., & Cools, A. (1991). Evidence that dopamine in the nucleus accumbens is involved in the ability of rats to switch to cue-directed behaviors. *Behavioural brain research*, 42, 107–114.
- Brischoux, F., Chakraborty, S., Brierley, D., & Ungless, M. (2009). Phasic excitation of dopamine neurons in ventral VTA by noxious stimuli. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 4894–4899.
- Bromberg-Martin, E., & Hikosaka, O. (2009). Midbrain dopamine neurons signal preference for advance information about upcoming rewards. *Neuron*, 63, 119–126.
- Bromberg-Martin, E., Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2010a). Distinct tonic and phasic anticipatory activity in lateral habenula and dopamine neurons. *Neuron*, 67, 144–155.
- Bromberg-Martin, E., Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2010b). Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*, 68(5), 815–834.
- Bromberg-Martin, E., Matsumoto, M., Hong, S., & Hikosaka, O. (2010). A pallidum-habenula-dopamine pathway signals inferred stimulus values. *Journal of neurophysiology*, 104, 1068–1076.
- Bromberg-Martin, E., Matsumoto, M., Nakahara, H., & Hikosaka, O. (2010). Multiple timescales of memory in lateral habenula and dopamine neurons. *Neuron*, 67, 499–510.
- Calabresi, P., De Murtas, M., & Bernardi, G. (1997). The neostriatum beyond the motor function: experimental and clinical evidence. *Neuroscience*, 78, 39–60.
- Capriles, N., Rodaros, D., Sorge, R., & Stewart, J. (2003). A role for the prefrontal cortex in stress- and cocaine-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 168, 66–74.
- Carelli, R., James, S., & Crumling, A. (2000). Evidence that separate neural circuits in the nucleus accumbens encode cocaine versus “natural” (water and food) reward. *Journal of neuroscience*, 20, 4255–4266.
- Centonze, D., Picconi, B., Gubellini, P., Bernardi, G., & Calabresi, P. (2001). Dopaminergic control of synaptic plasticity in the dorsal striatum. *European journal of neuroscience*, 13, 1071–1077.
- Chang, J., Paris, J., Sawyer, S., Kirillov, A., & Woodward, D. (1996). Neuronal spike activity in rat nucleus accumbens during cocaine self-administration under different fixed-ratio schedules. *Journal of neuroscience*, 16, 483–497.
- Chang, J., Sawyer, S., Lee, R., & Woodward, D. (1994). Electrophysiological and pharmacological evidence for the role of the nucleus accumbens in cocaine self-administration in freely moving rats. *Journal of neuroscience*, 14, 1224–1244.
- Chen, B., Hopf, F., & Bonci, A. (2010). Synaptic plasticity in the mesolimbic system: therapeutic implications for substance abuse. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1187, 129–139.
- Coizet, V., Dommett, E., Redgrave, P., & Overton, P. (2006). Nociceptive responses of midbrain dopaminergic neurons are modulated by the superior colliculus in the rat. *Neuroscience*, 139, 1479–1493.
- Corbetta, M., & Shulman, G. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews neuroscience*, 3, 201–215.
- Cornish, J., & Kalivas, P. (2000). Glutamate transmission in the nucleus accumbens mediates relapse in cocaine addiction. *Journal of neuroscience*, 20, RC89.
- Coulombe, D., & White, N. (1980). The effect of post-training lateral hypothalamic self-stimulation on aversive and appetitive classical conditioning. *Physiology and behavior*, 25, 267–272.
- Coulombe, D., & White, N. (1982). The effect of post-training hypothalamic self-stimulation on sensory preconditioning in rats. *Canadian journal of psychology*, 36, 57–66.
- Day, J., Roitman, M., Wightman, R., & Carelli, R. (2007). Associative learning mediates dynamic shifts in dopamine signaling in the nucleus accumbens. *Nature neuroscience*, 10, 1020–1028.
- Di Chiara, G. (1998). A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. *Journal of psychopharmacology*, 12, 54–67.

- Di Chiara, G. (2002). Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behavioural brain research, 137*, 75–114.
- Dickinson, A., Smith, J., & Mirenowicz, J. (2000). Dissociation of Pavlovian and instrumental incentive learning under dopamine antagonists. *Behavioral neuroscience, 114*, 468-483.
- Diotte, M., Miguez, M., Miliareisis, E., & Bielajew, C. (2000). Interactions between rewarding lateral hypothalamic and aversive nucleus reticularis gigantocellularis stimulation. *Behavioural brain research, 116*, 149-156.
- Duzel, E., Bunzeck, N., Guitart-Masip, M., & Duzel, S. (2010). NOvelty-related motivation of anticipation and exploration by dopamine (NOMAD): implications for healthy aging. *Neuroscience and biobehavioral reviews, 34*, 660–669.
- Eichenbaum, H. A. (2000). cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nature Reviews Neuroscience, 1*, 41-50.
- Elliot, R., Friston, K., & Dolan, R. (2000). Dissociable neural response in human reward systems. *Journal of neuroscience, 20*, 6159-6165.
- Everitt, B., Parkinson, J., Olmstead, M., Arroyo, M., Robledo, P., & Robbins, T. (1999). Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Annals of the New York Academy of Sciences, 877*, 412-438.
- Fadok, J., Dickerson, T., & Palmiter, R. (2009). Dopamine is necessary for cue-dependent fear conditioning. *Journal of neuroscience, 29*, 11089–11097.
- Fiorillo, C., Newsome, W., & Schultz, W. (2008). The temporal precision of reward prediction in dopamine neurons. *Nature neuroscience, 11*, 966–973.
- Fiorillo, C., Tobler, P., & Schultz, W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science, 299*, 1898-1902.
- Fiorino, D., Coury, A., & Phillips, A. (1997). Dynamic changes in nucleus accumbens dopamine efflux during the Coolidge effect in male rats. *Journal of neuroscience, 17*, 4849-4855.
- Flagel, S., Clark, J., Robinson, T., Mayo, L., Czuj, A., Willuhn, I., y otros. (2011). A selective role for dopamine in stimulus-reward learning. *Nature, 469*(7328), 53-57.
- Flagel, S., Robinson, T., Clark, J., Clinton, S., Watson, S., Seeman, P., y otros. (2010). An animal model of genetic vulnerability to behavioral disinhibition and responsiveness to reward-related cues: implications for addiction. *Neuropsychopharmacology, 35*(2), 388-400.
- Fried, I., Wilson, C., Morrow, J., Cameron, K., Behnke, E., Ackerson, L., y otros. (2001). Increased dopamine release in the human amygdala during performance of cognitive tasks. *Nature neuroscience, 4*, 201-216.
- Ghods-Sharifi, S., & Floresco, S. (2010). Differential effects on effort discounting induced by inactivations of the nucleus accumbens core or shell. *Behavioral neuroscience, 124*, 179–191.
- Goldman-Rakic, P. (1998). The cortical dopamine system: role in memory and cognition. *Advances in pharmacology, 42*, 707-711.
- Goto, Y., Yang, C., & Otani, S. (2010). Functional and dysfunctional synaptic plasticity in prefrontal cortex: roles in psychiatric disorders. *Biological psychiatry, 67*, 199–207.
- Grace, A., Floresco, S., Goto, Y., & Lodge, D. (2007). Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends in neurosciences, 30*, 220–227.
- Grant, K., Shively, C., Nader, M., Ehrenkauf, R., Line, S., Morton, T., y otros. (1998). Effect of social status on striatal dopamine D2 receptor binding characteristics in cynomolgus monkeys assessed with positron emission tomography. *Synapse, 29*, 80-83.
- Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology, 35*, 4-26.
- Hall, F., Wilkinson, L., Humby, T., Inglis, W., Kendall, D., Marsden, C., y otros. (1998). Isolation rearing in rats: pre- and postsynaptic changes in striatal dopaminergic system. *Pharmacology, biochemistry, and behavior, 59*, 859-872.
- Hamani, C., McAndrews, M., Cohn, M., Oh, M., Zumsteg, D., Shapiro, C., y otros. (2008). Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Annals of neurology, 63*(1), 119-123.
- Harnett, M., Bernier, B., Ahn, K.-C., & Morikawa, H. (2009). Burst-Timing-Dependent Plasticity of NMDA Receptor-Mediated Transmission in Midbrain Dopamine Neurons. *Neuron, 62*, 826-838.
- Hikosaka, K., & Watanabe, M. (2000). Delayed activity of orbital and lateral prefrontal neurons of the monkey varying with different rewards. *Cerebral cortex, 263*-271.
- Hikosaka, O. (2010). The habenula: from stress evasion to value-based decision-making. *Nature reviews neuroscience, 11*, 503–513.
- Hitchcott, P., Quinn, J., & Taylor, J. (2007). Bidirectional modulation of goal-directed actions by prefrontal cortical dopamine. *Cerebral cortex, 17*, 2820–2827.
- Hollerman, J., & Schultz, W. (1998). Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nature neuroscience, 1*, 304-309.
- Holroyd, C., & Coles, M. (2002). The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological review, 109*, 679–709.
- Hopfinger, J., Buonocore, M., & Mangun, G. (2000). The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nature neuroscience, 3*, 284-391.
- Horvitz, J. (2000). Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience, 96*, 651–656.

- Hu, X., & White, F. (1997). Dopamine enhances glutamate-induced excitation of rat striatal neurons by cooperative activation of D1 and D2 class receptors. *Neuroscience letters*, 224, 61-65.
- Huang, Y., Simpson, E., Kellendonk, C., & Kandel, E. (2004). Genetic evidence for the bidirectional modulation of synaptic plasticity in the prefrontal cortex by D1 receptors. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*, 101, 3236-3241.
- Huguet, G., Aldavert-Vera, L., Kádár, E., Peña de Ortiz, S., Morgado-Bernal, I., & Segura-Torres, P. (2009). Intracranial self-stimulation to the lateral hypothalamus, a memory improving treatment, results in hippocampal changes in gene expression. *Neuroscience*, 162(2), 359-374.
- Huston, J., & Mueller, C. (1978). Enhanced passive avoidance learning and appetitive T-maze learning with post-trial rewarding hypothalamic stimulation. *Brain research bulletin*, 3, 265-270.
- Hyman, S., & Malenka, R. (2001). Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature reviews neuroscience*, 2, 695-703.
- Hyman, S., Malenka, R., & Nestler, E. (2006). Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annual review in neuroscience*, 29, 565-598.
- Ikemoto, S. (2007). Dopamine reward circuitry: Two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Research Review*, 56, 27-78.
- Ikemoto, S. (2010). Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: A neurobiological theory. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 35(2), 129-150.
- Ikemoto, S., & Panksepp, J. (1996). Dissociations between appetitive and consummatory responses by pharmacological manipulations of reward-relevant brain regions. *Behavioral neuroscience*, 110, 331-345.
- Ikemoto, S., & Panksepp, J. (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain research review*, 31, 6-41.
- Izquierdo, I., Barros, D. M., Mello e Souza, T., de Souza, M. M., Izquierdo, L. A. & Medina, J. H. (1998). Mechanisms for memory types differ. *Nature*, 393(6686), 635-636.
- Izquierdo, I., Bevilaqua, L. R., Rossato, J. I., da Silva, W. C., Bonini, J., Medina, J. H., y otros. (2008). The molecular cascades of long-term potentiation underlie memory consolidation of one-trial avoidance in the CA1 region of the dorsal hippocampus, but not in the basolateral amygdala or the neocortex. *Neurotoxicity Research*, 14(2-3), 273-294.
- Jensen, J., Smith, A., Willeit, M., Crawley, A., Mikulis, D., Vitcu, I., y otros. (2007). Separate brain regions code for salience vs. valence during reward prediction in humans. *Human brain mapping*, 28, 294-302.
- Jhou, T., Fields, H., Baxter, M., Saper, C., & Holland, P. (2009). The Rostro-medial Tegmental Nucleus (RMTg), a GABAergic afferent to midbrain dopamine neurons, encodes aversive stimuli and inhibits motor responses. *Neuron*, 61, 786-800.
- Jones, R. (2002). Neurobiology of addiction. *Nature reviews neuroscience*, 3, 172.
- Joseph, M., Datla, K., & Young, A. (2003). The interpretation of the measurement of nucleus accumbens dopamine by in vivo dialysis: the kick, the craving or the cognition? *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 27, 527-541.
- Joshua, M., Adler, A., Prut, Y., Vaadia, E., Wickens, J., & Bergman, H. (2009). Synchronization of midbrain dopaminergic neurons is enhanced by rewarding events. *Neuron*, 62, 695-704.
- Kadar, E., Aldavert-Vera, L., Huguet, G., Costa-Miserachs, D., Morgado-Bernal, I., & Segura-Torres, P. (2011). Intracranial self-stimulation induces expression of learning and memory-related genes in rat amygdala. *Genes, brain, and behavior*, 10(1), 69-77.
- Kakade, S., & Dayan, P. (2002). Dopamine: generalization and bonuses. *Neural Networks*, 15.
- Kandel, E. (2000). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 294, 1030-1038.
- Kauer, J., & Malenka, R. (2007). Synaptic plasticity and addiction. *Nature reviews neuroscience*, 8(11), 844-858.
- Kawagoe, R., Takikawa, Y., & Hikosaka, O. (1998). Expectation of reward modulates cognitive signals in the basal ganglia. *Nature neuroscience*, 1, 411-416.
- Kenny, P., & Markou, A. (2004). The ups and downs of addiction: role of metabotropic glutamate receptors. *Trends in pharmacological sciences*, 25, 265-272.
- Kida, S., Josselyn, S., Peña de Ortiz, S., Kogan, J., Chevere, I., Masushige, S., y otros. (2002). CREB required for the stability of new and reactivated fear memories. *Nature neuroscience*, 5, 348-355.
- Kim, H., Sul, J., Huh, N., Lee, D., & Jung, M. (2009). Role of striatum in updating values of chosen actions. *Journal of neuroscience*, 29, 14701-14712.
- Klingberg, T. (2010). Training and plasticity of working memory. *Trends in cognitive sciences*, 14, 317-324.
- Kobayashi, S., & Schultz, W. (2008). Influence of reward delays on responses of dopamine neurons. *Journal of neuroscience*, 28, 7837-7846.
- Kombian, S., & Malenka, R. (1994). Simultaneous LTP of non-NMDA- and LTD of NMDA-receptor-mediated responses in the nucleus accumbens. *Nature*, 368, 242-246.
- Komura, Y., Tamura, R., Uwano, T., Nishijo, H., Kaga, K., & Ono, T. (2001). Retrospective and prospective coding for predicted reward in the sensory thalamus. *Nature*, 412, 546-549.
- Koob, G. (1999). The role of the striatopallidal and extended amygdala systems in drug addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877, 445-460.

- Kuo, W., Sjöström, T., Chen, Y., Wang, Y., & Huang, C. (2009). Intuition and deliberation: two systems for strategizing in the brain. *Science*, 324(5926), 519-522.
- Lapish, C., Kroener, S., Durstewitz, D., Lavin, A., & Seamans, J. (2007). The ability of the mesocortical dopamine system to operate in distinct temporal modes. *Psychopharmacology (Berl)*, 191, 609-625.
- Lavoie, A., & Mizumori, S. (1994). Spatial movement and reward-sensitive discharge by medial ventral striatum neurons of rats. *Brain research*, 638, 157-168.
- Lee, J., Everitt, B., & Thomas, K. (2004). Independent cellular processes for hippocampal memory consolidation and reconsolidation. *Science*, 304, 839-843.
- Leon, M., & Shadlen, M. (1999). Effect of expected reward magnitude on the responses of neurons in the dorsolateral prefrontal cortex of the macaque. *Neuron*, 24, 415-425.
- LeSage, M., Stafford, D., & Glowa, J. (1999). Preclinical research on cocaine self-administration: environmental determinants and their interaction with pharmacological treatment. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 23, 717-741.
- Leshner, A. (2000). Vulnerability to addiction: new research opportunities. *American journal of medical genetics*, 96, 590-591.
- Li, S., Cullen, W., Anwyl, R., & Rowan, M. (2003). Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty. *Nature neuroscience*, 6, 526-531.
- Lisman, J., & Grace, A. (2005). The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*, 46(5), 703-713.
- Litt, A., Plassmann, H., Shiv, B., & Rangel, A. (2011). Dissociating valuation and saliency signals during decision making. *Cerebral cortex*, 21(1), 95-102.
- Liu, Z., Richmond, B., Murray, E., Saunders, R., Steenrod, S., Stubblefield, B., y otros. (2004). DNA targeting of rhinal cortex D2 receptor protein reversibly blocks learning of cues that predict reward. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 12336-12341.
- Liu, Z., Shin, R., & Ikemoto, S. (2008). Dual role of medial A10 dopamine neurons in affective encoding. *Neuropsychopharmacology*, 33, 3010-3020.
- Ljungberg, T., Apicella, R., & Schultz, W. (1992). Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioural reactions. *Journal of neurophysiology*, 67, 145-63.
- Luo, A., Tahsili-Fahadan, P., Wise, R., Lupica, C., & Aston-Jones, G. (2011). Linking context with reward: a functional circuit from hippocampal CA3 to ventral tegmental area. *Science*, 333(6040), 353-357.
- Majan, D., & Desiraju, T. (1988). Alterations of dendritic branching and spine densities of hippocampal CA3 pyramidal neurons induced by operant conditioning in the phase of brain growth spurt. *Experimental neurology*, 100, 1-15.
- Marowsky, A., Yanagawa, Y., Obata, K., & Vogt, K. (2005). A specialized subclass of interneurons mediates dopaminergic facilitation of amygdala function. *Neuron*, 48(1), 1025-1037.
- Martin, S., Grimwood, P., & Morris, R. (2000). Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annual review of neuroscience*, 23, 649-711.
- Massanés-Rotger, E., Aldavert-Vera, L., Segura-Torres, P., Martí-Nicolovius, M., & Morgado-Bernal, I. (1998). Involvement of the parafascicular nucleus in the facilitative effect of intracranial self-stimulation on active avoidance in rats. *Brain research*, 808(2), 220-231.
- Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2009). Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature*, 459.
- Matsumoto, M., Matsumoto, K., Abe, H., & Tanaka, K. (2007). Medial prefrontal cell activity signaling prediction errors of action values. *Nature neuroscience*, 10, 647-665.
- McFarland, K., Lapish, C., & Kalivas, P. (2003). Prefrontal glutamate release into the core of the nucleus accumbens mediates cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *Journal of neuroscience*, 23, 3531-3537.
- McGaugh, J. (1996). Time-dependent processes in memory storage. *Science*, 153, 1351-1358.
- McGaugh, J. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual review of neuroscience*, 27, 1-28.
- Miller, E. (2000). The prefrontal cortex and cognitive control. *Nature reviews neuroscience*, 1, 59-65.
- Mirenowicz, J., & Schultz, W. (1996). Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature*, 379, 449-451.
- Molina-Luna, K., Pekanovic, A., Rohrich, S., Hertler, B., Schubring-Giese, M., Rioult-Pedotti, M., y otros. (2009). Dopamine in motor cortex is necessary for skill learning and synaptic plasticity. *PLoS ONE*, 4, e7082.
- Morgan, D., Grant, K., Gage, H., Mach, R., Kaplan, J., Prioleau, O., y otros. (2002). Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nature neuroscience*, 5(2), 169-174.
- Morris, G., Arkadir, D., Nevet, A., Vaadia, E., & Bergman, H. (2004). Coincident but distinct messages of midbrain dopamine and striatal tonically active neurons. *Neuron*, 43, 133-143.
- Murray, E. (2007). The amygdala, reward and emotion. *Trends in cognitive sciences*, 11(11), 489-497.
- Nadel, L., & Land, C. (2000). Memory traces revisited. *Nature reviews neuroscience*, 1, 209-212.
- Nader, K., & Le Doux, J. (1999). Inhibition of the mesoamygdala dopaminergic pathway impairs the retrieval of conditioned fear associations. *Behavioral neuroscience*, 113, 891-901.

- Nader, K., Schafe, G., & LeDoux, J. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, *406*, 722-726.
- Nader, K., Schafe, G., & LeDoux, J. (2000). The labile nature of consolidation theory. *Nature reviews neuroscience*, *1*, 216-219.
- Nader, M., & Woolverton, W. (1991). Effects of increasing the magnitude of an alternative reinforcer on drug choice in a discrete-trials choice procedure. *Psychopharmacology*, *105*, 169-174.
- Nakahara, H., Itoh, H., Kawagoe, R., Takikawa, Y., & Hikosaka, O. (2004). Dopamine neurons can represent context-dependent prediction error. *Neuron*, *41*, 269-280.
- Nestler, E. (2001a). Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature reviews neuroscience*, *2*, 119-128.
- Nestler, E. (2001b). Total recall - the memory of addiction. *Science*, *292*, 2266-2267.
- Nestler, E., & Aghajanian, G. (1997). Molecular and cellular basis of addiction. *Science*, *278*, 58-63.
- Nomoto, K., Schultz, W., Watanabe, T., & Sakagami, M. (2010). Temporally extended dopamine responses to perceptually demanding reward-predictive stimuli. *Journal of neuroscience*, *30*, 10692-10702.
- Olson, V., & Nestler, E. (2007). Topographical organization of GABAergic neurons within the ventral tegmental area of the rat. *Synapse*, *61*, 87-95.
- Otani, S., Daniel, H., Roisin, M., & Crepel, F. (2003). Dopaminergic modulation of long-term synaptic plasticity in rat prefrontal neurons. *Cerebral cortex*, *13*, 1251-1256.
- Otmakhova, N., & Lisman, J. (1998). D1/D5 dopamine receptors inhibit depotentiation at CA1 synapses via cAMP-dependent mechanism. *Journal of neuroscience*, *18*, 1270-1279.
- Overton, P., Richards, C., Berry, M., & Clark, D. (1999). Long-term potentiation at excitatory amino acid synapses on midbrain dopamine neurons. *Neuroreport*, *10*, 221-226.
- Oyama, K., Hernadi, I., Iijima, T., & Tsutsui, K. (2010). Reward prediction error coding in dorsal striatal neurons. *Journal of neuroscience*, *30*, 11447-11457.
- Packard, M., & White, N. (1991). Dissociation of hippocampus and caudate nucleus memory systems by posttraining intracerebral injection of dopamine agonists. *Behavioral neuroscience*, *105*, 295-306.
- Panksepp, J. (1998). *Affective Neuroscience: The Foundations of Human and Animal Emotions*. New York: Oxford University.
- Parker, J., Zweifel, L., Clark, J., Evans, S., Phillips, P., & Palmiter, R. (2010). Absence of NMDA receptors in dopamine neurons attenuates dopamine release but not conditioned approach during Pavlovian conditioning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(30), 13491-13496.
- Parkinson, J., Robbins, T., & Everitt, B. (2000). Dissociable roles of the central and basolateral amygdala in appetitive emotional learning. *European journal of neuroscience*, *12*, 405-413.
- Pascucci, T., Ventura, R., Latagliata, E., Cabib, S., & Puglisi-Allegra, S. (2007). The medial prefrontal cortex determines the accumbens dopamine response to stress through the opposing influences of norepinephrine and dopamine. *Cerebral cortex*, *17*, 2796-2804.
- Pears, A., Parkinson, J., Hopewell, L., Everitt, B., & Roberts, A. (2003). Lesions of the orbitofrontal but not medial prefrontal cortex disrupt conditioned reinforcement in primates. *Journal of neuroscience*, *23*, 11189-11201.
- Pennartz, C., Groenewegen, H., & Lopes da Silva, F. (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.
- Peoples, L., Uzwiak, A., Gee, F., & West, M. (1997). Operant behavior during sessions of intravenous cocaine infusion is necessary and sufficient for phasic firing of single nucleus accumbens neurons. *Brain research*, *757*, 280-284.
- Pezze, M., & Feldon, J. (2004). Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. *Progress in neurobiology*, *74*, 301-320.
- Pfaff, D., Frohlich, J., & Morgan, M. (2002). Hormonal and genetic influences on arousal-sexual and otherwise. *Trends in neuroscience*, *25*, 45-50.
- Phillips, G., Salussolia, E., & Hitchcott, P. (2010). Role of the mesoamygdaloid dopamine projection in emotional learning. *Psychopharmacology*, *210*(3), 303-316.
- Pierce, R., & Kumaresan, V. (2006). The mesolimbic dopamine system: The final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neuroscience & biobehavioral reviews*, *30*, 215-238.
- Platt, M., & Glimcher, P. (1999). Neural correlates of decision variables in parietal cortex. *Nature*, *400*, 233-238.
- Pratt, W., & Mizumori, S. (1998). Characteristics of basolateral amygdala neuronal firing on a spatial memory task involving differential reward. *Behavioral neuroscience*, *112*, 554-570.
- Przybylski, J., & Sara, S. (1997). Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behavioural Brain Research*, *84*, 241-246.
- Przybylski, J., Roulet, P., & Sara, S. (1999). Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation: role of beta adrenergic receptors. *Journal of Neuroscience*, *19*, 6623-6628.
- Rao, B., Desiraju, T., Meti, B., & Raju, T. (1994). Plasticity of hippocampal and motor cortical pyramidal neurons induced by self-stimulation experience. *Indian journal of physiology and pharmacology*, *38*, 23-28.
- Redgrave, P., & Gurney, K. (2006). The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions? *Nature reviews neuroscience*, *7*, 967-975.

- Redgrave, P., Prescott, T., & Gurney, K. (1999). Is the short-latency dopamine response too short to signal reward error? *Trends in neuroscience*, *22*, 146-151.
- Redolar-Ripoll, D., Aldavert-Vera, L., Soriano-Mas, C., Segura-Torres, P., & Morgado-Bernal, I. (2002). Intracranial self-stimulation facilitates memory consolidation, but not retrieval: its effects are more effective than increased training. *Behavioural brain research*, *129*, 65-75.
- Redolar-Ripoll, D., Soriano-Mas, C., Guillazo-Blanch, G., Aldavert-Vera, L., Segura-Torres, P., & Morgado-Bernal, I. (2003). Posttraining intracranial self-stimulation ameliorates the detrimental effects of parafascicular thalamic lesions on active avoidance in young and aged rats. *Behavioral neuroscience*, *117*, 246-256.
- Robbins, T., & Arnsten, A. (2009). The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: monoaminergic modulation. *Annual review of neuroscience*, *32*, 267-287.
- Robbins, T., & Everitt, B. (1996). Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Current opinion in neurobiology*, *6*, 228-236.
- Robinson, T., & Berridge, K. (1993). The neural basis for drug craving: and incentive-sensitization theory of addiction. *Brain research reviews*, *18*, 247-291.
- Robison, A., & Nestler, E. (2011). Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nature reviews neuroscience*, *12*(11), 623-637.
- Rodd, Z., Oster, S., Ding, Z., Toalston, J., Deehan, G., Bell, R., y otros. (2008). The reinforcing properties of salsolinol in the ventral tegmental area: evidence for regional heterogeneity and the involvement of serotonin and dopamine. *Alcohol Clinical and Experimental Research*, *32*, 230-239.
- Roesch, M., Calu, D., & Schoenbaum, G. (2007). Dopamine neurons encode the better option in rats deciding between differently delayed or sized rewards. *Nature neuroscience*, *10*(12), 1615-1624.
- Roitman, M., Wheeler, R., Wightman, R., & Carelli, R. (2008). Real-time chemical responses in the nucleus accumbens differentiate rewarding and aversive stimuli. *Nature neuroscience*, *11*, 1376-1377.
- Romo, R., & Schultz, W. (1990). Dopamine neurons of the monkey midbrain: contingencies of responses to active touch during self-initiated arm movements. *Journal of neurophysiology*, *63*, 592-606.
- Rossato, J. I., Bevilacqua, L. R., Izquierdo, I., Medina, J. H., & Cammarota, M. (2009). Dopamine controls persistence of long-term memory storage. *Science*, *325*(5943), 1017-20.
- Rosenkranz, J., & Grace, A. (2002). Dopamine-mediated modulation of odour-evoked amygdala potentials during pavlovian conditioning. *Nature*, *417*, 282-287.
- Ruiz-Medina, J., Morgado-Bernal, I., Redolar-Ripoll, D., Aldavert-Vera, L., & Segura-Torres, P. (2008). Intracranial self-stimulation facilitates a spatial learning and memory task in the Morris water maze. *Neuroscience*, *154*(2), 424-430.
- Ruiz-Medina, J., Redolar-Ripoll, D., Morgado-Bernal, I., Aldavert-Vera, L., & Segura-Torres, P. (2008). Intracranial self-stimulation improves memory consolidation in rats with little training. *Neurobiology of learning and memory*, *89*, 574-581.
- Salinas, J., & White, N. (1998). Contributions of the hippocampus, amygdala, and dorsal striatum to the response elicited by reward reduction. *Behavioral neuroscience*, *112*, 812-826.
- Sara, S. (2000). Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learning and memory*, *7*, 73-84.
- Sarter, M., & Bruno, J. (2000). Cortical cholinergic inputs mediating arousal, attentional processing and dreaming: differential afferent regulation of the basal forebrain by telencephalic and brainstem afferents. *Neuroscience*, *95*, 933-952.
- Satoh, T., Nakai, S., Sato, T., & Kimura, M. (2003). Correlated coding of motivation and outcome of decision by dopamine neurons. *Journal of neuroscience*, *23*, 9913-9923.
- Savine, A., Beck, S., Edwards, B., Chiew, K., & Braver, T. (2010). Enhancement of cognitive control by approach and avoidance motivational states. *Cognition & emotion*, *24*.
- Schenk, S., Lacelle, G., Gorman, K., & Amit, Z. (1987). Cocaine self-administration in rats influenced by environmental conditions: implications for the etiology of drug abuse. *Neuroscience letters*, *81*, 227-231.
- Schoenbaum, G., Chiba, A., & Gallagher, M. (1998). Orbitofrontal cortex and basolateral amygdala encode expected outcomes during learning. *Nature neuroscience*, *1*, 155-159.
- Schoenbaum, G., Setlow, B., & Ramus, S. (2003). A systems approach to orbitofrontal cortex function: recordings in rat orbitofrontal cortex reveal interactions with different learning systems. *Behavioural brain research*, *146*, 19-29.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of neurophysiology*, *80*, 1-27.
- Schultz, W. (2000). Multiple reward signals in the brain. *Nature reviews neuroscience*, *1*, 199-207.
- Schultz, W. (2007). Multiple dopamine functions at different time courses. *Annual review of neuroscience*, *30*, 259-288.
- Schultz, W. (2010). Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. *Behavioral and brain functions*, *6*(24), 1-9.
- Schultz, W., & Dickinson, A. (2000). Neuronal coding of prediction errors. *Annual review of neuroscience*, *23*, 473-500.
- Schultz, W., & Romo, R. (1990). Dopamine neurons of the monkey midbrain: contingencies of responses to stimuli eliciting immediate behavioural reactions. *Journal of neurophysiology*, *63*, 607-624.

- 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. *Journal of neuroscience*, *13*, 900-913.
- Schultz, W., Apicella, P., Scarnati, E., & Ljungberg, T. (1992). Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *Journal of neuroscience*, *12*, 4595-45610.
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, *275*, 1593-1599.
- Segura-Torres, P., Aldavert-Vera, L., Gatell-Segura, A., Redolar-Ripoll, D., & Morgado-Bernal, I. (2010). Intracranial self-stimulation recovers learning and memory capacity in basolateral amygdala-damaged rats. *Neurobiology of learning and memory*, *93*(1), 117-126.
- Segura-Torres, P., Capdevila-Ortiz, L., Martí-Nicolóvius, M., & Morgado-Bernal, I. (1988). Improvement of shuttle-box learning with pre- and post-trial intracranial self-stimulation in rats. *Behavioural brain research*, *29*, 111-117.
- Segura-Torres, P., Portell-Cortés, I., & Morgado-Bernal, I. (1991). Improvement of shuttle-box avoidance with post-training intracranial self-stimulation, in rats: a parametric study. *Behavioural brain research*, *42*, 161-167.
- Seo, H., & Lee, D. (2007). Temporal filtering of reward signals in the dorsal anterior cingulate cortex during a mixed-strategy game. *Journal of neuroscience*, *27*, 8366-8377.
- Shabel, S., & Janak, P. (2009). Substantial similarity in amygdala neuronal activity during conditioned appetitive and aversive emotional arousal. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*, 15031-15036.
- Shankaranarayana Rao, B., Desiraju, T., & Raju, T. (1993). Neuronal plasticity induced by self-stimulation rewarding experience in rats - a study on alteration in dendritic branching in pyramidal neurons of hippocampus and motor cortex. *Brain research*, *627*, 216-224.
- Shankaranarayana Rao, B., Desiraju, T., & Raju, T. (1993). Neuronal plasticity induced by self-stimulation rewarding experience in rats - a study on alteration in dendritic branching in pyramidal neurons of hippocampus and motor cortex. *Brain research*, *627*, 216-224.
- Shankaranarayana Rao, B., Raju, T., & Meti, B. (1997). Synaptic plasticity in hippocampus and motor cortex induced by self-stimulation rewarding experience. *Proceedings of the annual Conference of Indian Society of Aerospace Medicine*, *37*, 7-8.
- Shankaranarayana Rao, B., Raju, T., & Meti, B. (1998). Alterations in the density of excrescences in CA3 neurons of hippocampus in rats subjected to self-stimulation experience. *Brain research*, *804*, 320-324.
- Shankaranarayana Rao, B., Raju, T., & Meti, B. (1998). Long-lasting structural changes in CA3 hippocampal and layer V motor cortical pyramidal neurons associated with self-stimulation rewarding experience: a quantitative Golgi study. *Brain research bulletin*, *47*, 95-101.
- Shankaranarayana Rao, B., Raju, T., & Meti, B. (1998). Self-stimulation of lateral hypothalamus and ventral tegmentum increase the levels of noradrenaline, dopamine, glutamate and AChE activity but not 5-hydroxytryptamine and GABA levels in hippocampus and motor cortex. *Neurochemical research*, *23*, 1055-1061.
- Shidara, M., & Richmond, B. (2002). Anterior cingulate: single neuronal signal related to degree of reward expectancy. *Science*, *296*, 1709-1711.
- Shidara, M., Aigner, T., & Richmond, B. (1998). Neuronal signals in the monkey ventral striatum related to progress through a predictable series of trials. *Journal of neuroscience*, *18*, 2613-2625.
- Shima, K., & Tanji, J. (1998). Role for cingulate motor area cells in voluntary movement selection based on reward. *Science*, *282*, 1335-1338.
- Shin, R., & Ikemoto, S. (2010). The GABA(B) receptor agonist baclofen administered into the median and dorsal raphe nuclei is rewarding as shown by intracranial self-administration and conditioned place preference in rats. *Psychopharmacology*, *208*, 545-554.
- Shumake, J., Ilango, A., Scheich, H., Wetzel, W., & Ohl, F. (2010). Differential neuromodulation of acquisition and retrieval of avoidance learning by the lateral habenula and ventral tegmental area. *Journal of neuroscience*, *30*, 5876-5883.
- Soriano-Mas, C., Redolar-Ripoll, D., Aldavert-Vera, L., Morgado-Bernal, I., & Segura-Torres, P. (2005). Post-training intracranial self-stimulation facilitates a hippocampus-dependent task. *Behavioural brain research*, *160*(1), 141-147.
- Soriano-Mas, C., Redolar-Ripoll, D., Guillazo-Blanch, G., Morgado-Bernal, I., & Segura-Torres, P. (2007). Intracranial self-stimulation after memory reactivation: immediate and late effects. *Brain research bulletin*, *74*(1-3), 51-57.
- Sul, J., Kim, H., Huh, N., Lee, D., & Jung, M. (2010). Distinct roles of rodent orbitofrontal and medial prefrontal cortex in decision making. *Neuron*, *66*, 449-460.
- Surmeier, D., Shen, W., Day, M., Gertler, T., Chan, S., Tian, X., y otros. (2010). The role of dopamine in modulating the structure and function of striatal circuits. *Progress in brain research*, *183C*, 148-167.
- Sutton, R., & Barto, A. (1981). Toward a modern theory of adaptive networks: expectation and prediction. *Psychological Review*, *88*, 135-170.
- Swanson-Park, J., Coussens, C., Mason-Parker, S., Raymond, C., Hargreaves, E., Dragunow, M., y otros. (1999). A double dissociation within the hippocampus of

- dopamine D1/D5 receptor and beta-adrenergic receptor contributions to the persistence of long-term potentiation. *Neuroscience*, 92(2), 485-497.
- Takikawa, Y., Kawagoe, R., & Hikosaka, O. (2004). A possible role of midbrain dopamine neurons in short- and long-term adaptation of saccades to position-reward mapping. *Journal of neurophysiology*, 92, 2520-2529.
- Tanaka, S., Doya, K., Okada, G., Ueda, K., Okamoto, Y., & Yamawaki, S. (2004). Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nature neuroscience*, 7, 887-893.
- Taubenfeld, S., Milekic, M., Monti, B., & Alberini, C. (2001). The consolidation of new but not reactivated memory requires hippocampal C/EBP. *Nature neuroscience*, 4, 813-818.
- Thomas, M., Malenka, R., & Bonci, A. (2000). Modulation of long-term depression by dopamine in the mesolimbic system. *Journal of neuroscience*, 20, 5581-5586.
- Tobler, P., Fiorillo, C., & Schultz, W. (2005). Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science*, 307, 1642-1645.
- Tremblay, L., & Schultz, W. (2000). Modifications of reward expectation-related neuronal activity during learning in primate orbitofrontal cortex. *Journal of neurophysiology*, 83, 1877-1885.
- Tsai, H., Zhang, F., Adamantidis, A., Stuber, G., Bonci, A., de Lecea, L., y otros. (2009). Phasic Firing in Dopaminergic Neurons Is Sufficient for Behavioral Conditioning. *Science*, 324(5930), 1080-1084.
- Ungless, M., Magill, P., & Bolam, J. (2004). Uniform inhibition of dopamine neurons in the ventral tegmental area by aversive stimuli. *Science*, 303, 2040-2042.
- Ungless, M., Whisler, J., Malenka, R., & Bonci, A. (2001). Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature*, 411, 583-587.
- Ventura, R. L., Morrone, C., La Mela, I., & Puglisi-Allegra, S. (2008). Prefrontal norepinephrine determines attribution of "high" motivational salience. *PLoS ONE*, 3, e3044.
- Vorel, S., Liu, X., Hayes, R., Spector, J., & Gardner, E. (2001). Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation. *Science*, 292, 1175-1178.
- Waelti, P., Dickinson, A., & Schultz, W. (2001). Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature*, 412, 43-48.
- Watanabe, M. (1996). Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Nature*, 382, 629-632.
- Wheeler, R., Twining, R., Jones, J., Slater, J., Grigson, P., & Carelli, R. (2008). Behavioral and electrophysiological indices of negative affect predict cocaine self-administration. *Neuron*, 57, 774-785.
- White, N. (1996). Addictive drugs as reinforcers: multiple partial actions on memory system. *Addiction*, 91, 921-949.
- White, N., & McDonald, R. (2002). Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiology of learning and memory*, 77, 125-184.
- Wickens, J., Begg, A., & Arbuthnott, G. (1996). Dopamine reverses the depression of the rat corticostriatal synapses which normally follows high-frequency stimulation of cortex in vitro. *Neuroscience*, 70, 1-5.
- Williams, G., & Goldman-Rakic, P. (1995). Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature*, 376, 572-575.
- Wise, R. (1978). Neuroleptic attenuation of intracranial self-stimulation: reward or performance deficits? *Life sciences*, 22, 535-542.
- Wise, R. (1982). Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis. *Behavioral and brain sciences*, 5, 39-87.
- Wise, R. (1989). The brain and reward. En J. Lieberman, & S. Cooper, *The Neuropharmacological Basis of Reward* (págs. 377-424). New York: Oxford University Press.
- Wise, R. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature reviews neuroscience*, 5, 483-494.
- Wise, R., & Hoffman, D. (1992). Localization of drug reward mechanisms by intracranial injections. *Synapse*, 10, 247-263.
- Wise, R., Spindler, J., De Wit, H., & Gerber, G. (1978). Neuroleptic-induced 'anhedonia' in rats: pimozide blocks reward quality of food. *Science*, 201, 262-264.
- Wolf, M. (1998). The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. *Progress in neurobiology*, 54, 679-720.
- Yoganasimha, D., & Meti, B. (1999). Amelioration of fornix lesion induced learning deficits by self-stimulation rewarding experience. *Brain research*, 845, 246-251.
- Yoganasimha, D., Shankaranarayana Rao, B., Raju, T., & Meti, B. (1988). Facilitation of acquisition and performance of operant and spatial learning tasks in self-stimulation experienced rats. *Behavioral neuroscience*, 112, 725-729.
- Young, A., Joseph, M., & Gray, J. (1992). Increased dopamine release in vivo in nucleus accumbens and caudate nucleus of the rat during drinking: a microdialysis study. *Neuroscience*, 48, 871-876.
- Zaghloul, K., Blanco, J., Weidemann, C., McGill, K., Jaggi, J., Baltuch, G., y otros. (2009). Human substantia nigra neurons encode unexpected financial rewards. *Science*, 323(5920), 1496-1499.
- Zhang, L., Doyon, W., Clark, J., Phillips, P., & Dani, J. (2009). Controls of tonic and phasic dopamine transmission in the dorsal and ventral striatum. *Molecular pharmacology*, 76, 396-404.
- Zweifel, L., Parker, J., Lobb, C., Rainwater, A., Wall, V., Fadok, J., y otros. (2009). Disruption of NMDAR-dependent burst firing by dopamine neurons provides selective assessment of phasic dopamine-dependent behavior. *Proceedings of the national academy of sciences*, 106, 7281-7288.