

Una revisión de la inhibición latente como modelo farmacológico de la esquizofrenia

Silvia Victoria Navarro Murcia



Master en Investigación en Salud Mental, 2010-2011

Línea de investigación: La inhibición latente como modelo farmacológico de la esquizofrenia

Tutor: Roberto Álvarez Gómez. Universidad de Almería



AGRADECIMIENTOS

Los primeros a los que quiero dar las gracias es a todos los miembros de mi familia y a mis amigos, ellos me conocen más que nadie y han sabido cuidarme y apoyarme sin dudar nunca de que este proyecto llegaría a buen término.

Tengo que agradecer a Roberto Álvarez, mi tutor en este trabajo, toda la ayuda, formación, y buen criterio con el que me ha guiado a lo largo de estos meses. Sin él y sin su paciencia esto no hubiera sido posible.

Valeria Gutiérrez y Sergio Castaño, mis dos compañeros de master. Quiero darles las gracias por acogerme, por todos sus buenos consejos y por la confianza y ánimo que me entregan.

Paco Nieto y Miguel Morales, gracias por compartir conmigo vuestros conocimientos y amenizar las tardes de estudio en el laboratorio.

Doy las gracias a Mari Carmen Amate por haber estado siempre a mi disposición, mi interés por la psicofarmacología se lo debo a ella.

Singularmente quiero agradecer a Fernando Sánchez que despertara mi vocación por la investigación. Lo que empezó siendo una práctica sobre la esquizofrenia ha desembocado en este trabajo y en muchas satisfacciones.

Finalmente, agradezco profundamente a mi compañero Giannis su comprensión y su apoyo. Siempre enfrentando las circunstancias con buen humor y optimismo.

Índice

Resumen	5
Abreviaturas	5
1. Introducción	6
2. Procedimientos experimentales utilizados	
para estudiar la inhibición latente	9
2.1. <i>Procedimiento básico</i>	9
2.2. <i>Paradigmas de aprendizaje</i>	10
2.2.1. <i>Procedimiento de aversión condicionada al sabor</i>	10
2.2.2. <i>Procedimiento de respuesta emocional condicionada</i>	12
2.2.3. <i>Procedimiento de condicionamiento apetitivo</i>	13
2.3. <i>Procedimientos con humanos</i>	14
2.3.1. <i>Condicionamiento clásico</i>	15
2.3.1.1. <i>Condicionamiento del parpadeo</i>	15
2.3.1.2. <i>Condicionamiento de la Respuesta Galvánica de la Piel</i>	15
2.3.1.3. <i>Condicionamiento de aversión al sabor</i>	16
2.3.1.4. <i>Supresión condicionada</i>	16
2.3.2. <i>Condicionamiento instrumental</i>	17
2.4. <i>Tiempo de reacción como variable dependiente</i>	18
3. Inhibición latente y farmacología de la esquizofrenia	19
3.1. <i>Modelos Farmacológicos</i>	21
3.1.1. <i>Interrupción de la IL inducida por anfetamina</i> 17	
3.1.2. <i>Persistencia de IL inducida por MK801 y ketamina</i>	21
3.1.3. <i>Interrupción y persistencia de IL inducida por escopolamina</i>	24
3.1.3.1. <i>Interrupción de IL inducida por dosis bajas de escopolamina</i>	24
3.1.3.2. <i>Persistencia de IL inducida por dosis altas de escopolamina</i>	25
3.2. <i>Tratamientos que alivian las alteraciones de la IL</i>	25
3.2.1. <i>Efectos de los fármacos antipsicóticos</i>	25
3.2.1.1. <i>Animales no manipulados</i>	26
3.2.1.2. <i>Interrupción de IL inducida por anfetamina</i>	27
3.2.1.3. <i>IL persistente inducida por antagonistas de NMDA</i>	28
3.2.1.4. <i>Interrupción de IL inducida por escopolamina</i>	29
3.2.1.5. <i>IL persistente inducida por escopolamina</i>	29
3.2.2. <i>Efectos de compuestos glicinérgicos</i>	29
3.2.2.1. <i>Animales no manipulados</i>	30
3.2.2.2. <i>IL persistente inducida por antagonistas de NMDA</i>	30
3.2.2.3. <i>Interrupción de IL inducida por dosis bajas de escopolamina y</i> <i>IL persistente inducida por dosis altas de escopolamina</i>	30
3.2.2.4. <i>Interrupción de IL por anfetamina</i>	31
3.2.3. <i>Efectos de los potenciadores cognitivos colinérgicos</i> 27	
3.2.3.1. <i>Inhibidor de AChE fisostigmina</i>	31
3.2.3.1.1. <i>Animales no manipulados</i>	32
3.2.3.1.2. <i>Interrupción de IL inducida por dosis bajas de escopolamina e</i> <i>IL persistente inducida por dosis altas de escopolamina</i>	32
3.2.3.1.3. <i>Interrupción de IL inducida por anfetamina</i>	32

	4
3.2.3.1.4. <i>IL persistente inducida por MK801</i>	32
3.2.3.2. <i>SSR180711, agonista parcial nicotínico</i>	
<i>α7</i>	32
3.2.3.2.1. <i>Animales no manipulados</i>	33
3.2.3.2.2. <i>IL persistente inducida por MK801</i>	33
3.2.3.2.3. <i>Interrupción de IL inducida por amfetamina</i>	33
4. 17β-Estradiol	33
5. El modelo de IL persistente inducida por haloperidol	36
6. Perturbaciones del neurodesarrollo e inhibición latente	37
7. Investigación futura	37
8. Conclusiones	40
Referencias	42

RESUMEN

La inhibición latente (IL) es el retraso en el condicionamiento de un estímulo cuando este ha sido preexpuesto sin ir seguido de ninguna consecuencia. Este fenómeno atencional ha sido encontrado en la mayoría de especies de mamíferos, incluida la humana. El modelo de la esquizofrenia de la inhibición latente, el cual se ha demostrado como un modelo atencional válido de la enfermedad, ha suscitado un amplio campo de investigación en los últimos años. Específicamente, en la farmacología de la inhibición latente, existen cinco modelos que mimetizan tanto los síntomas positivos como los negativos de la esquizofrenia. Además, otros compuestos están siendo investigados bajo el paradigma de la IL como posibles dianas farmacológicas, por ejemplo 17β -Estradiol y potenciadores cognitivos, que podrían ser de utilidad en la futura investigación sobre la etiología y el tratamiento de la esquizofrenia.

Palabras clave:

Inhibición latente, preexposición, esquizofrenia, farmacología, 17β -Estradiol.

Abreviaturas:

ACh: acetilcolina; AChE: acetilcolinesterasa; ACS: aversión condicionada al sabor; AP: antipsicóticos; CLi: cloruro de litio; CPF: corteza prefrontal; DA: dopamina; DCS: decicloserina; EC: estímulo condicionado; EI: estímulo incondicionado; GDA : glicildodeciclámda; GlIT1: transportador de glicina; IL: inhibición latente; NMDA: N-metil D-aspartato; NMDAR: receptor de NMDA; NPE: no preexpuesto; ON: óxido nítrico; PCP: feniciclídina; PE: preexpuesto; RAPD: respuesta de amplitud de pulso digital; REC: respuesta emocional condicionada; RGP: Respuesta Galvánica de la Piel; RTC: Respuesta de Tasa Cardíaca; 5 HT2: serotonina.

1. Introducción

Este trabajo pretende mostrar una visión actualizada de los conocimientos sobre el fenómeno de la inhibición latente (en adelante IL) atendiendo a los diferentes procedimientos experimentales utilizados para obtener tal efecto, con animales y con humanos; y a las manipulaciones que perfilan a la IL como un modelo farmacológico válido de la esquizofrenia.

El estudio de la IL comenzó hace cinco décadas con su descubrimiento de forma accidental por Lubow en 1957, cuando estudiaba en la Universidad de Cornell (EEUU), y trabajaba como ayudante de Howard Liddell (1920-1967) en su granja experimental de comportamiento, bajo el marco de la teoría del aprendizaje asociativo. Esta institución estudiaba la neurosis inducida en animales como perros, cerdos, ovejas y cabras utilizando procedimientos de condicionamiento Pavloviano (ver cap. en Lubow y Weiner, 2010).

En colaboración con Moore, Lubow construyó un procedimiento experimental adaptado a cabras para estudiar el efecto de la preexposición sobre el aprendizaje asociativo siguiendo la premisa del “aprendizaje latente” de Tolman (Tolman y Honzik, 1930). Esta teoría sostiene que el aprendizaje sin reforzamiento es posible, pero éste se expresa una vez que la conducta emitida es motivada y reforzada. Los resultados que obtuvieron los investigadores fueron que, lejos de facilitar el condicionamiento, la luz preexpuesta parecía entorpecer el aprendizaje cuando posteriormente se emparejaba a un estímulo incondicionado (Lubow y Moore, 1959). Desde esa fecha, la IL se convirtió en un fenómeno que interesó en un principio a los investigadores del aprendizaje asociativo y posteriormente a los psicólogos, interesados en su aplicación a la psicopatología y psicofarmacología (para una revisión reciente ver Lubow y Weiner, 2010).

La inhibición latente se podría definir como el descenso de la fuerza asociativa de un estímulo que ha sido presentado previamente de forma pasiva, en comparación con un estímulo novedoso. Es importante señalar que IL no es un mecanismo en sí, sino un fenómeno que aparece bajo determinadas condiciones y al que subyacen mecanismos que aún están siendo investigados (Lubow y Weiner, 2010).

La IL se ha observado en un amplio número de especies animales, incluida la humana (ver Lubow 1989, 2005, 2010). En animales invertebrados y vertebrados inferiores existe poca o ninguna evidencia de IL, probablemente porque la atención selectiva es mucho más relevante para la supervivencia en organismos capaces de procesos de aprendizaje complejos que para los que responden a los estímulos por medio de

reflejos aprendidos (para un repaso a las especies utilizadas, ver Lubow 2010, págs. 201-224). Además, la distribución filogenética del fenómeno de la inhibición latente apoya la idea de que implica una ventaja evolutiva, ya que está presente en todos los mamíferos en los que se ha estudiado (Lubow, 1989, 2010) hasta la fecha y con diversos paradigmas de aprendizaje. Asimismo, se ha demostrado que existe una continuidad en los procesos de aprendizaje entre mamíferos y humanos, así como en IL (ver Lubow y Gewirtz 1995; Lubow, 2005).

La IL no refleja un fallo del organismo, sino que cumple una función adaptativa y es el resultado de la capacidad del organismo para ignorar estímulos irrelevantes del entorno, lo que resulta de una importancia vital para la supervivencia. El hecho de que procesos atencionales estén implicados en la IL (Lubow, 1973, 1989, 2010; Mackintosh 1975; Wagner 1978; Pearce y Hall, 1980) es lo que ha llevado a utilizar este fenómeno para estudiar patologías humanas caracterizadas por disfunciones atencionales, en especial la esquizofrenia (Lubow, 1989, 2005, 2010; Weiner, 1990, 2003; Gray et al. 1991). Se ha encontrado que el mecanismo atencional responsable de la expresión de la inhibición latente en individuos sanos se encuentra alterado en pacientes con esquizofrenia, donde la IL se encuentra interrumpida/ausente en pacientes agudos (Gray et al., 1992; Yogeve et al., 2004) o intacta/fortalecida en pacientes crónicos (Gray et al., 1995; Vaitl et al., 2002).

Aunque los datos que demuestran la asociación entre IL y esquizofrenia provienen principalmente de estudios con ratas (en las que el fenómeno es especialmente robusto), que utilizan en su mayoría paradigmas de supresión condicionada y aversión al sabor condicionada, también se han utilizado otras especies de vertebrados como los conejos, donde se mide la respuesta de la membrana nictitante; y con palomas, con técnicas de automoldeamiento.

Separar la información irrelevante procedente del entorno de la que no lo es favorece la atención selectiva en tareas y estímulos importantes para la adaptación al medio, evitando la sobrecarga sensorial y el caos que implicaría procesar todos los estímulos que aparecen en el entorno, ya que los recursos atencionales del organismo son limitados y es necesario focalizar la atención. Tiene lógica entonces que cuando un estímulo es presentado repetidamente sin ir seguido de ninguna consecuencia significativa (p. e. la radio del vecino, los coches de la calle) éste pierda progresivamente capacidad asociativa, dejemos de prestarle atención y de procesarlo de forma intencionada y pase a ser irrelevante.

Las teorías explicativas de la IL pueden sintetizarse en tres categorías principales: la visión más tradicional o teorías de *déficit de adquisición* (Aitken y Dickinson, 2005; Dickinson y Burke, 1996; Mc Laren y Mackintosh, 2000; Pearce y

Hall, 1980; Wagner, 1981), explican la IL como un fallo al asociar dos estímulos cuando el primero de ellos ha sido presentado previamente sin consecuencias ya que ha perdido fuerza asociativa; las teorías de *déficit de ejecución* o fallo de recuperación (Bouton, 1991, 1993, 1994; Weiner, 1990, 2003) explican la IL como resultado de la interferencia entre la asociación Estímulo-no consecuencia formada durante la preexposición y las diferentes asociaciones posteriores de dicho estímulo con otro/s estímulos; el tercer grupo de teorías tiene en cuenta tanto la fuerza asociativa del estímulo preexpuesto como las diferentes asociaciones que tienen lugar y el contexto en el que se realizan, por lo que se podría considerar como una integración de las teorías anteriores. Esto es, que se manifieste IL dependería, además de los factores que tienen en cuenta las dos primeras teorías, de si se cambia el contexto en el que aparece el primer estímulo por segunda vez ((Blaisdell et al., 1998; Deniston et al., 2001; Escobar, et al., 2004; Escobar y Miller, 2002; Wheeler y Miller, 2008).

En este trabajo consideraremos que la IL tiene que ver con los procesos atencionales y que una buena explicación debería tener en cuenta tanto los enfoques centrados en el fallo en la adquisición como en la recuperación y ejecución. Mantendremos las tesis de Lubow (2005) y Weiner (1990, 2003) en la explicación del fenómeno. Por ello nos centraremos en la aplicación de este fenómeno atencional a la esquizofrenia.

La evidencia empírica que relaciona las alteraciones de la inhibición latente con la sintomatología de la esquizofrenia y la esquizotipia (ver Gray, 1998; Kumari y Ettinger, 2010; Lubow, 2005, 2010; Weiner, 2003, 2010; Weiner y Arad, 2010) y su relevancia tanto a nivel etiológico como farmacológico justifican las secciones del presente trabajo. En primer lugar, se describen los tratamientos farmacológicos que producen anomalías (interrupción/persistencia) en el fenómeno de la IL y su paralelismo con los síntomas de la esquizofrenia. Seguidamente hablamos de tratamientos que alivian las alteraciones del fenómeno, como son los medicamentos antipsicóticos (APs), los compuestos glicinérgicos, y los potenciadores cognitivos colinérgicos, estos últimos de especial relevancia en el tratamiento de los síntomas cognitivos de la esquizofrenia. Describimos después el modelo de IL persistente inducida por el AP típico haloperidol (Weiner y Arad, 2010), el único modelo de anomalía de IL basado en los efectos de un fármaco. Cerrando la parte de farmacología hablamos del papel de los estrógenos como potenciales antipsicóticos, en concreto se describe un estudio de Arad y Weiner (2010) con 17 β -estradiol que consideramos de especial interés por sus implicaciones en este campo y en el que se basa la mayor parte de nuestro último apartado dedicado a futura investigación.

En el apartado de futura investigación se sugieren algunas líneas de investigación que incorporan los últimos hallazgos en la farmacología de la esquizofrenia, centradas sobre todo en el recientemente descubierto papel del 17 β -estradiol como antipsicótico típico y atípico bajo determinadas manipulaciones dentro del marco de la IL y que pueden ser potencialmente útiles en el avance del estudio de la esquizofrenia.

2. Procedimientos experimentales utilizados para estudiar la inhibición latente

Para observar el fenómeno de la IL se han utilizado diversos tipos de procedimientos de aprendizaje tanto pavloviano como operante. Los procedimientos están sujetos a variaciones en función del tipo de estudio y de si los sujetos experimentales son animales o humanos.

2.1. Procedimiento básico

Aunque se han empleado diversos paradigmas de aprendizaje para observar el fenómeno de la IL, las fases básicas de un diseño experimental son dos: preexposición y condicionamiento. En la preexposición se presenta el estímulo condicionado (EC) en solitario, después, en la fase de condicionamiento, el EC original o preexpuesto es presentado seguido de un estímulo incondicionado (EI). La IL se identifica por el retraso en el aprendizaje de EC-EI en el grupo que ha recibido la preexposición. El procedimiento de dos fases permite obtener un registro de la evolución del efecto de preexposición a lo largo de los ensayos de condicionamiento (Traverso, 2004) y se ha utilizado con procedimientos de respuesta emocional condicionada (ver Honey y Hall, 1989; Killcross, et al., 1994), evitación activa (ver Ackil y Mellgren, 1968; Weiner, et al., 1998), condicionamiento palpebral (ver Shohamy, et al., 2000), y condicionamiento pavloviano apetitivo (Bueno, 2003).

Otra variante del diseño experimental básico consta de tres fases: preexposición, condicionamiento y prueba (ver figura 1). Durante la primera fase el grupo experimental recibe preexposiciones del EC en solitario. La diferencia respecto al diseño anterior es que es necesaria una tercera fase (prueba) para evaluar el condicionamiento. Una desventaja de este procedimiento es que no permite comprobar los cambios en la fuerza asociativa del EC durante la fase de condicionamiento. Este diseño se utiliza fundamentalmente con preparaciones de naturaleza aversiva, sobre todo en aversión condicionada al sabor (ACS) (ver De la Casa y Lubow, 1995, 2000; Traverso, 2004; y Quintero, Díaz, Vargas, Schmajuk,

López y De la Casa, 2011), respuesta emocional condicionada (ver De la Casa, Ruiz y Lubow, 1993b) y evitación pasiva (ver Mellgren, et al., 1975).

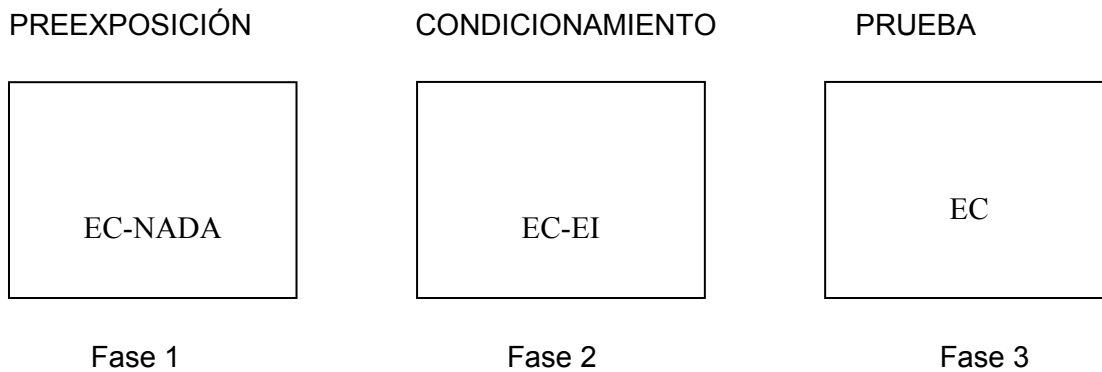


Figura 1. Esquema del procedimiento básico de inhibición latente.

El efecto de IL se puede obtener tanto con diseños entregrupos, donde hay un grupo preexpuesto y uno no preexpuesto (ver p. e. Kathman et al., 2000; Shohamy et al., 2000; Yogev et al., 2004) y se observa que el condicionamiento es más lento en el grupo preexpuesto; o se puede utilizar un diseño intrasujeto, donde se condicionan dos estímulos, uno que ha sido preexpuesto y uno nuevo (ver figura 2), y se observan las diferencias en el condicionamiento de uno y otro (ver p.e. Coutureau et al., 2001; Cohen et al., 2004; Gal et al., 2009; Swerdlow et al., 2005).

2.2. Paradigmas de aprendizaje

2.2.1. Procedimiento de aversión condicionada al sabor (ACS)

A pesar del debate suscitado en los primeros años acerca de si la asociación entre un sabor y el malestar inducido por sustancias tóxicas u otros elementos aversivos podía explicarse por las leyes generales del aprendizaje o si intervenían mecanismos diferentes (ver Rozin y Kalat, 1972; García y Hankins, 1977), hoy en día la mayoría de los investigadores consideran que los procesos que facilitan la aversión al sabor condicionada son los mismos que subyacen a cualquier otro paradigma del condicionamiento clásico (ver Klosterhalfen y Klosterhalfen, 1985). La ACS comenzó a utilizarse para observar IL en 1963 por McLaurin, Farley y Scarborough (1963), con la

demostración de que la presentación de un sabor en solitario (EC) de forma previa a

SL

en la

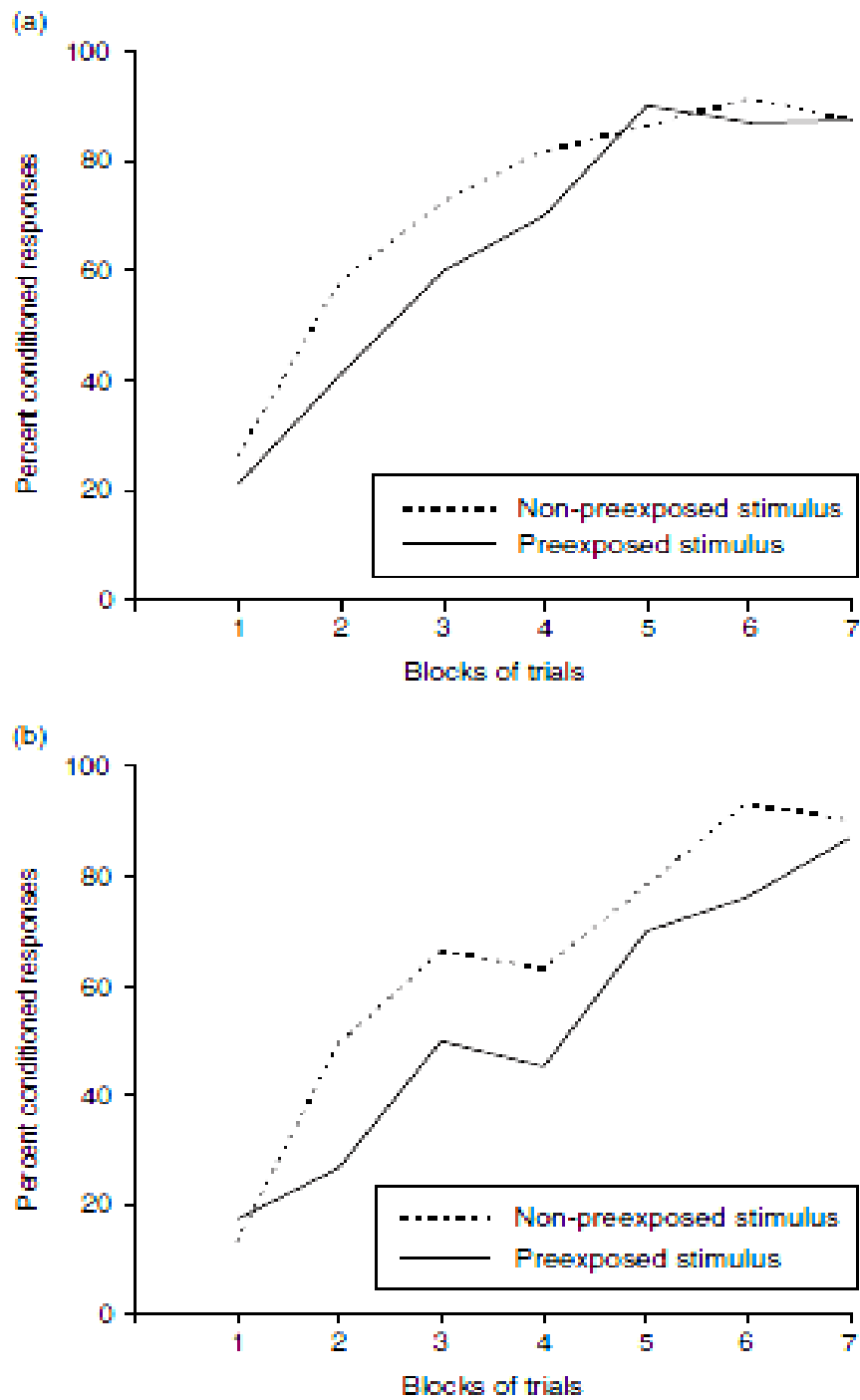


Figura 2.

Porcentaje de respuestas condicionadas al estímulo preexuesto y al estímulo no preexuesto en función de bloques de ensayos: Gráfico A, Experimento 1; Gráfico B, Experimento 2 de Lubow y Moore (1959) (datos no incluidos en el artículo original). Imagen tomada de Lubow, en Lubow y Weiner, 2010 p. 6.

asociación entre dicho sabor y el malestar que generaba el EI. Para obtener IL con un procedimiento de ACS con ratas primero se priva a los animales de agua para conseguir el estado de motivación adecuado. El siguiente paso es distribuir a los animales en dos grupos, preexpuesto (PE) y no-preexpuesto (NPE). Durante la primera fase los animales del grupo PE reciben un estímulo de naturaleza sávida (p.e. sacarina, sucrosa, etc.) diluido en agua en una concentración adecuada (Traverso, 2004). De forma paralela, el grupo NPE tiene acceso al consumo de agua sola por un periodo de tiempo similar al grupo PE. En la segunda fase (condicionamiento) se presenta a ambos grupos el mismo sabor de la fase anterior seguido de forma inmediata de un estímulo de naturaleza aversiva, en la mayoría de los casos se administra una inyección intraperitoneal de cloruro de litio (CLi) ajustada al peso corporal de cada animal (para ejemplo, ver Quintero, et al., 2011). Tras un intervalo de 24-48 horas se lleva a cabo la prueba. En esta última fase se presenta a ambos grupos el EC que ha sido presentado en las dos fases anteriores, y el índice de consumo es lo que nos va a indicar la expresión de IL. Si se ha obtenido IL, el consumo de los animales del grupo NPE va a ser significativamente menor que en el grupo PE. Una de las aplicaciones de ACS al campo sanitario utilizando el fenómeno de la IL es la investigación llevada a cabo con pacientes de cáncer, los cuales pueden desarrollar aversión condicionada a ciertos alimentos o sabores consumidos antes de las sesiones de quimioterapia, que pueden resultar muy problemáticas para ellos (v.g., Bernstein y Borson, 1986; Burish y Carey, 1986; Pratt, et al., 1984).

2. 2. 2. Procedimiento de respuesta emocional condicionada (REC)

También conocido como condicionamiento del miedo, ha sido uno de los paradigmas más utilizados en investigación de la IL en animales. Cuando se utiliza la supresión de la conducta de beber como variable dependiente, antes de la preexposición se entrena a los animales sedientos a beber en la cámara experimental por un tiempo determinado diario, independientemente de su programa establecido de bebida en las jaulas-casa. Durante la fase de prueba, con el agua disponible, el EC se presenta a los animales y se mide lo que tardan en completar el número de lametones establecido por el experimentador en la fase de entrenamiento. Si se utiliza como variable dependiente la presión de palanca, antes de la primera fase del experimento los animales son entrenados a presionar una palanca para obtener comida. En la fase de prueba se registra la supresión de palanca del grupo experimental y control ante la presencia del EC.

El estímulo preexpuesto suele ser una luz o un tono para el grupo experimental, que en la siguiente fase se empareja con un estímulo exteroceptivo de carácter aversivo (p.e. descarga eléctrica) para ambos grupos (PE y NPE). Como consecuencia de la preexposición del EC, el condicionamiento en el grupo PE se produce de forma más lenta, es decir, se produce IL. Si se utiliza un procedimiento de tres fases, una vez que los animales han pasado por la preexposición y el condicionamiento, tiene lugar la fase de prueba. Aquí se presenta el EC con objeto de medir la fuerza de la asociación EC-EI una vez que la respuesta está bien establecida. La disminución de la tasa de respuesta o la supresión total de la respuesta condicionada nos indica el nivel de condicionamiento del miedo. Es decir, una menor supresión de respuesta en el grupo PE frente al grupo control indicaría un efecto de IL producido por la preexposición del EC en solitario (Traverso, 2004).

2.2.3. Procedimiento de condicionamiento apetitivo

Aunque los diseños de condicionamiento apetitivo para estudiar el fenómeno de IL han sido muy escasos (v.g. Killcross et al., 1994; Rosas y Bouton, 1997; Bennet et al., 2000; Coutureau, et al., 2001; Bueno, 2003) en los últimos años se han realizado algunos estudios novedosos con procedimientos de condicionamiento apetitivo, como el de Norman y Cassaday (2004) para estudiar los efectos de la administración de anfetamina sobre la IL hacia un estímulo presente de forma continua en el contexto, el cual se desarrolla tanto en dos como en tres fases; o como una alternativa viable a los procedimientos a aversión al sabor condicionada (De la Casa, et al., 2009), los cuales a veces tienen la limitación de que la variable dependiente en la fase de prueba puede verse contaminada por factores provenientes de la preexposición, como la cantidad de sabor ingerida. Un ejemplo claro de uno de estos diseños es el llevado a cabo en la Universidad de Almería por Bueno y Álvarez en 2001, lo describimos a continuación: una vez que las ratas han reducido su peso a un 80-85% del que tenían ad libitum, tiene lugar la fase de preexposición (fase 1) en la que el grupo experimental recibe un estímulo sin reforzar (p.e. un tono). La fase de condicionamiento puede durar varios días y consiste en varias presentaciones del estímulo que había sido preexpuesto en la fase 1 junto con la presentación de un nuevo estímulo (p.e. una luz, normalmente de forma contrabalanceda). Ambos estímulos van seguidos de un reforzador apetitivo. Aunque ya existen diseños que han añadido una tercera fase donde prueban la extinción de la respuesta (Norman y Cassaday, 2004).

2. 3. *Procedimientos con humanos*

Uno de los problemas a la hora de equiparar conceptualmente el paradigma animal de la IL con el paradigma humano es la necesidad de incorporar una tarea de enmascaramiento durante la primera fase del experimento. La tarea mantiene al sujeto ocupado mientras aparece el estímulo preexpuesto, y puede consistir en contar sílabas que van escuchando o figuras que aparecen en una pantalla, realizar algún puzzle, etc,... La tarea de enmascaramiento parece ser imprescindible durante la fase de preexposición para obtener el efecto de IL en la mayoría de los estudios con humanos. Una explicación de la función de la tarea de enmascaramiento en los procedimientos de IL con humanos (Lubow y Gerwitz, 1995) es que desvía la atención del EC. De acuerdo a esta teoría, la atención puede ser controlada por medio de dos rutas, una ruta controlada de forma deliberada (consciente), y una ruta automática (inconsciente). Si ambas están disponibles entonces la ruta controlada continúa el procesamiento del EC a lo largo de la pre-exposición y no ocurre la IL. Si, sin embargo, una tarea de enmascaramiento es introducida, ésta desvía la atención controlada y permite al componente atencional automático procesar el EC. Ello establece la relación EC-no consecuencia y la IL puede ocurrir (Gray y Snowden, 2005). Esto plantea la cuestión de la similitud de procesos subyacentes a la IL en animales y humanos. Aunque, como sugiere Lubow (2005), si tenemos en cuenta las conductas exploratorias activas como olisquear, alzarse, etc..., que comienzan cuando el animal es colocado por primera vez en la caja experimental y llevadas a cabo por éste durante la fase de preexposición mientras el estímulo preexpuesto es presentado, es posible que esta conducta exploratoria sirva como tarea de enmascaramiento (Lubow, 2005). Sin embargo, aunque en los últimos años se han llevado estudios de IL sin tarea de enmascaramiento en humanos (Escobar, et al., 2003; Evans, et al., 2007; Nelson y Sanjuán, 2006), los resultados no son claros y parecen estar influidos por la falta de instrucciones dadas a los sujetos entre las fases del experimento o el razonamiento probabilístico de los mismos a la hora de predecir la aparición del EI (para un resumen detallado ver Le Pelley y Schmidt-Hansen, en Lubow y Weiner, 2010)

Para estudiar si los procesos psicológicos que subyacen al fenómeno de la IL en animales y humanos son paralelos se utilizan básicamente dos estrategias: comprobar si las manipulaciones farmacológicas influyen de la misma manera en ambas especies; y realizar estudios de carácter paramétrico que permitan identificar las variables que influyen o modulan la IL en humanos para así poder hacer comparaciones con los resultados obtenidos de los estudios con animales (Daza, et

al., 2002). Para éstos últimos estudios se han utilizado fundamentalmente dos paradigmas experimentales: el condicionamiento clásico y el condicionamiento operante.

2.3.1. Condicionamiento clásico

2.3.1.1 Condicionamiento del parpadeo

Inicialmente desarrollado con animales por Gormezano (1966), en el experimento típico de condicionamiento de parpadeo el EC (p. e. luz, tono) se presenta durante aproximadamente 500 ms y se retira cuando aparece el EI (un soplo de aire en la superficie del ojo o una leve descarga periorbital). El EI da lugar a que el párpado se cierre rápidamente, y tras varios emparejamientos esto ocurre con la mera presentación del EC. Este tipo de estudios se han utilizado muy poco para estudio de la IL en humanos, y aunque en uno de los primeros diseños el fenómeno se obtuvo si necesidad de aplicar tarea de enmascaramiento (Perlmutter, 1966; Experimento 3), esto ocurrió en los últimos ensayos de adquisición y cuando se igualó la tasa de presentación del EC en la fase de preexposición y condicionamiento. Estudios posteriores (De la Casa, et al., 2010; Schnur y Ksir, 1969; Hulstijn, 1978) parecen apuntar que la tarea de enmascaramiento es una condición necesaria para obtener el efecto de IL.

2.3.1.2. Condicionamiento de la Respuesta Galvánica de la Piel (RGP)

Frecuentemente utilizado para estudiar IL en humanos, en este procedimiento no parece necesaria la utilización de una tarea de enmascaramiento. El experimento básico consiste en la presentación de un EC (p.e. un tono) que termina con la administración de una pequeña descarga eléctrica EI. Esta leve descarga produce un cambio en la capacidad de la piel para conducir electricidad. Tras varios emparejamientos, la presentación del EC en solitario también produce este cambio en la RGP. En el marco del condicionamiento de la RGP se han publicado estudios que manipulan diversos parámetros para observar su influencia sobre el fenómeno de la IL, como el condicionamiento diferencial (Siddle et al., 1985; Björkstrand, 1990; Vaitl et al., 2002); tomando la Respuesta de Tasa Cardíaca (RTC) y la respuesta de amplitud de pulso digital (RAPD) como medidas de condicionamiento autónomo y variando a su vez el número de preexposiciones (0, 10 o 20) (Lipp et al., 1992). Todos estos estudios

mostraron efectos de la preexposición sobre el condicionamiento, independientemente del estímulo que se utilice o del procedimiento de control.

2.3.1.3 Condicionamiento de aversión al sabor

Este procedimiento es muy poco utilizado en humanos y permite intervalos temporales más largos entre las fases del experimento. En un estudio de Cannon et al. (1983) donde no usaron tarea explícita de enmascaramiento, se utilizaron dos medidas de respuesta condicionada: el tipo de adjetivos que se atribuía al sabor y la cantidad consumida. En la primera sesión de prueba (4 días después) los sujetos preexpuestos mostraron IL con ambas medidas de RC, si bien en la prueba realizada un mes después, no hubo diferencias entre grupos en la cantidad de zumo consumida como resultado de la extinción del condicionamiento. Arwas et al. (1989) también encontraron diferencias entre grupos preexpuestos y no preexpuestos utilizando bebidas identificadas como familiares como EC en la fase previa al experimento. En ninguno de los dos experimentos descritos arriba se utilizó tarea de enmascaramiento, sin embargo, en el estudio de Arwas et al. (1989), antes de que fueran sometidos al Test de Interacción Visual Vestibular, cuya rotación que les producía la sensación de mareo (EI), a los sujetos se les ofrecía la bebida de forma casual y se les recomendaba que bebieran, ya que la rotación les produciría sudoración, se ha sugerido que este proceder pudo enmascarar de forma natural los ECs (para una descripción más detallada ver Daza, López y Álvarez, 2002).

2.3.1.4. Supresión condicionada

El procedimiento es bastante diferente al utilizado con animales. Un experimento que minimiza estas diferencias es diseño del grupo de Salgado (Salgado et al., 2000), donde los sujetos aprenden a resolver un puzzle de la Torre de Toronto (tarea que será suprimida posteriormente por el EI) y posteriormente se presenta un tono (EC) al grupo experimental mientras resuelve el puzzle. El condicionamiento consta de un solo ensayo, donde aparece un ruido blanco que interfiere con la conducta que los sujetos se hallan realizando en ese momento.

2.3.2. *Condicionamiento instrumental*

Tanto en poblaciones normales como patológicas, la mayoría de los estudios para obtener IL en humanos pertenecen al condicionamiento instrumental, y en todos en los que se ha obtenido dicho fenómeno se había incluido tarea de enmascaramiento. En este tipo de experimento el sujeto es reforzado cuando consigue detectar la relación de contingencia entre dos estímulos (por ejemplo, un tono y el incremento en la puntuación de un marcador). Para el grupo preexpuesto, ese estímulo ha sido presentado previamente en la fase de preexposición, aunque de forma enmascarada. Por el contrario, al grupo no preexpuesto no se le presenta ese estímulo en la fase de preexposición. La medida de respuesta suele ser el número de ensayos necesarios para aprender la contingencia instrumental (Daza, et al., 2002). La mayoría de los estudios que han aplicado el condicionamiento instrumental para observar IL han utilizado variaciones de la tarea de enmascaramiento ideada por Ginton, Urca y Lubow (1975) con la cual observaron el fenómeno de IL en los grupos preexpuestos. En dicha tarea los sujetos escuchan una grabación de una lista de pares de sílabas sin sentido y tienen que contar el número de veces que se repite una determinada sílaba. Tanto en los estudios en los que se han utilizado estímulos auditivos (p.e. Baruch, Hemsley, Gray, 1988a, 1988b; Gray et al., 1992; Yogev et al., 2004) como visuales (Lubow et al., 2000; Cohen et al., 2004; Gal et al., 2009) se han observado efectos debidos a la preexposición. También se ha observado el efecto en la IL con otras manipulaciones paramétricas, por ejemplo el cambio de contexto entre la fase de preexposición y la fase de prueba, como en el experimento de Zalstein-Orda y Lubow (1995, Experimento 1). Los autores manipularon tres tipos de variables: preexposición del EC, tipo de contexto de preexposición (rojo o verde) y contexto empleado en la fase de prueba (igual o diferente al contexto de preexposición) y observaron efecto de IL en los grupos preexpuestos, que necesitaron un mayor número de ensayos para alcanzar el criterio de ejecución. Sin embargo, este efecto de IL se atenuó en el grupo sometido al cambio de contexto en la fase de prueba respecto a la de preexposición, lo cual demuestra la especificidad contextual del fenómeno de IL.

Otra manipulación paramétrica que se ha utilizado para estudiar la IL en el paradigma del condicionamiento instrumental es comparar la localización del estímulo preexpuesto (de naturaleza visual), dentro del campo foveal (localizaciones atendidas) y parafoveal (localizaciones no atendidas). En el experimento de Braunstein-Bercovitz y Lubow (1998), los autores sólo encontraron IL cuando presentaban el EC en localizaciones no atendidas o parafoveales. En un segundo experimento (Braunstein-

Bercovitz y Lubow, 1998), intentaron atraer la atención de los participantes hacia el estímulo preexpuesto presentando un punto rojo dentro del mismo a la vez que cambiaba de color. En principio observaron IL, pero cuando eliminaron a los sujetos que no se percataron de los cambios que se producían en el estímulo preexpuesto, el efecto se redujo de forma considerable.

2.4. Tiempo de reacción como variable dependiente

Debido a los problemas metodológicos y conceptuales que plantean los diseños de condicionamiento instrumental y que no permiten medir el grado de condicionamiento o IL, sino su presencia o ausencia, Lubow (1997) destaca la necesidad de desarrollar diseños experimentales que permitan diferenciar si las diferencias en la ejecución entre grupos preexpuestos y no-preexpuestos se deben a la peor ejecución de los primeros, la mejor ejecución de los segundos, o ambas. Un ejemplo de estos diseños sería el antes mencionado condicionamiento de respuestas autonómicas (Vaitl y Lipp, 1997; Vaitl et al., 2002).

Un procedimiento para estudiar IL que se ha desarrollado bajo la premisa de que la IL está modulada por procesos atencionales (para una revisión, ver Lubow 2005) y que parece demostrar dicha teoría es el procedimiento de búsqueda visual, frecuentemente utilizado en estudios relacionados con la atención (Álvarez et al., 2003). Al igual que el diseño básico típico para IL, la tarea de búsqueda visual para IL tiene dos fases, preexposición y prueba. En ambas fases, el sujeto tiene que informar de la presencia (o localización) de una única figura sin significado entre una serie de distractores idénticos. Sin embargo, a diferencia del resto de los estudios de IL, los cuales utilizan normalmente diseños entre-sujetos con número de respuestas correctas como variable dependiente, los estudios de búsqueda visual utilizan un diseño intra-sujeto y tiempo de respuesta en su lugar. Tras una fase de preexposición normal, en la cual aparece el mismo estímulo diana (D) y los mismos distractores (Ds) en cada ensayo, pero en diferentes localizaciones, hay una fase de prueba. En cualquier ensayo de prueba, la diana puede ser congruente con su lugar en la fase de preexposición (diana en ambas fases, $D \rightarrow D$), incongruente (un distractor en la preexposición se convierte en una diana durante la prueba, $D_s \rightarrow D$), o nuevo (N). Del mismo modo, los distractores pueden ser congruentes ($D_s \rightarrow D_s$), incongruentes ($D \rightarrow D_s$) o nuevos (N), en relación con su estado durante la fase de preexposición y el sujeto tiene que informar de figura distinta entre los distractores (descripción detallada en Lubow, 2005).

La tarea de búsqueda visual se ha demostrado eficaz para estudiar IL en sujetos humanos de forma consistente, como se observa al comparar los tiempos de reacción más largos en el grupo preexpuesto que en el no preexpuesto, tanto en sujetos normales como con esquizofrénicos y esquizotípicos (Álvarez et al., 2003; Lubow y Kaplan, 1997; Lubow et al., 2000a; Cohen, 2004; Evans, et al., 2007).

3. Inhibición latente y farmacología de la esquizofrenia.

La esquizofrenia es un trastorno neuropsiquiátrico severo cuya etiología hasta la fecha se desconoce y que perturba prácticamente toda las áreas de la vida del individuo. Los síntomas de la esquizofrenia se clasifican en positivos (p.e. delirios y alucinaciones), negativos (p.e. anhedonia, alogia, pobreza afectiva) y cognitivos (pensamiento desorganizado, ideas extrañas), y pueden llegar a ser muy incapacitantes y a causar costes personales muy elevados tanto para el paciente como para su familia y amigos, además de sociales y los relativos al sistema de salud. Generalmente la esquizofrenia sigue un curso crónico y la principal causa de muerte prematura entre los enfermos es el suicidio (Hocaoglu y Babuc, 2009), además se cree que los delirios y las alucinaciones propios de la sintomatología positiva son un factor de riesgo (Harkavy-Friedman et al., 2003).

En los primeros años la esquizofrenia se calificó como un trastorno de la atención y se la ha descrito como la “pérdida de la selectividad con que la atención normal funciona entre las impresiones sensoriales” (Bleuler, 1911), desde entonces el déficit de atención selectiva se ha convertido en el rasgo distintivo de los trastornos cognitivos de la esquizofrenia y objeto de estudio para su tratamiento (Gjerde, 1983; Hajos, 2006; Kapur, 2003; Lubow, 2005; Luck y Gold, 2008; McGhie y Chapman, 1961; Nuechterlein et al., 2006). Debido a que este déficit ha sido descrito a menudo como inhabilidad para filtrar, o ignorar, estímulos irrelevantes o no importantes, (Weiner et al., 1981, 1988; Solomon et al., 1981) algunos autores han propuesto que el fenómeno de inhibición latente puede ser usado para modelar el déficit de atención en la esquizofrenia (Weiner y Arad, 2009). Por ello se han utilizado las alteraciones de la IL para modelar las distintas disfunciones atencionales presentes en la esquizofrenia, mediante manipulaciones farmacológicas que producen los dos polos de anormalidad sobre IL observados en la enfermedad: interrupción de la IL; e IL anormalmente persistente (ver figura 3) (Barak y Weiner, 2010; Knapman et al., 2010; Weiner, 2003; Weiner y Arad, 2009, 2010; Young et al., 2005).

3. 1. Modelos Farmacológicos

3.1.1. Interrupción de la IL inducida por anfetamina

La relación entre la hiperactividad del sistema dopaminérgico y la esquizofrenia ha sido demostrada por diversos hallazgos experimentales, entre ellos el de la capacidad del agonista de dopamina (en adelante DA) anfetamina para inducir y exacerbar síntomas psicóticos, la eficacia antipsicótica de los antagonistas de D2, y el aumento de la liberación de DA inducido por anfetamina en pacientes esquizofrénicos (Guillin, et al., 2007; Toba y Abi-Dargham, 2007). Ya que la anfetamina tiene la capacidad de producir síntomas positivos, las anormalidades conductuales producidas por anfetamina en animales son utilizadas para como modelo de síntomas positivos de la esquizofrenia (Arad y Weiner, en Lubow y Weiner, 2010).

Desde los primeros experimentos llevados cabo con ratas por Solomon et al. (1981) y Weiner et al. (1981, 1984, 1988), la interrupción del efecto de IL inducida por anfetamina en las fases de preexposición y condicionamiento se ha replicado a menudo tanto con estos animales (Gosselin, et al., 1996; Joseph, et al., 2000; Killcross, et al., 1994a; Killcross y Robbins, 1993; Moran, et al., 1996; Ruob, et al., 1997; Russig, et al., 2003; Weiner, et al., 1997a; Weiner, et al., 1996; Weiner, et al., 1997c), como con ratones (Chang, et al., 2007). De hecho, esta manipulación farmacológica es la que presta mayor apoyo al modelo animal de la esquizofrenia y la IL por varias razones, entre ellas: la interrupción de la IL inducida por anfetamina reproduce el déficit para ignorar estímulos irrelevantes que es característico de la enfermedad; tanto los humanos sanos como las ratas tratadas con anfetamina fallan al ignorar el estímulo preexpuesto (Gray, et al., 1992; Salgado, Hetem, et al., 2000; Swerdlow, et al., 2003; Thornton, et al., 1996); diversos estudios con humanos han mostrado que los pacientes de esquizofrenia aguda tienen interrupción de IL dentro de las primeras semanas de un episodio psicótico agudo o durante la fase aguda del trastorno crónico (Baruch, et al., 1988a; Gray, et al., 1992; Gray, Pilowsky, et al., 1995; Lubow, et al., 2000; Rasclé, et al., 2001; ver también Swerdlow, et al., 1996; Swerdlow, et al., 2005; Vaitl, et al., 2002; Vaitl y Lipp, 1997). Especialmente significativo es que los fármacos antipsicóticos (APs) revierten la interrupción de la IL en ratas (Gosselin et al., 1996; Solomon et al., 1981; Warburton, et al., 1994; Weiner y Arad, 2009; Weiner et al., 1996) y restablecen la IL en la esquizofrenia. En un experimento de Weiner, Lubow y Feldon (1988) la IL resultó intacta cuando las ratas recibían la

preexposición bajo los efectos de la anfetamina, aunque el condicionamiento se llevaba a cabo sin la droga, lo que implica que la acción de la misma no tuvo lugar en la preexposición pues no afectó a la asociación estímulo- nada, sino que moduló su expresión durante el condicionamiento, facilitando un rápido cambio de la respuesta de acuerdo con la asociación estímulo-reforzador. Además, la interrupción de IL inducida por anfetamina se produce a dosis bajas, mientras que dosis altas conservan la IL (Weiner, et al., 1987).

Masson et al. (2003), encontraron interrupción de la IL con apomorfina (agonista de D1 y D2) inyectada previamente al condicionamiento, aunque otros estudios con agonistas directos de DA no han encontrado interrupción de la IL (Broersen, et al., 1999; Feldon, et al., 1991; Weiner, et al., 1990). Sin embargo, Swerdlow et al. (2003) sí obtuvieron interrupción de IL con bromocriptina, otro agonista directo de DA. Aunque los datos hasta la fecha son poco claros, algunos estudios apuntan a que la interrupción de la IL está mediada por dosis que actúan principalmente sobre D2, mientras que la potenciación de IL podría ir mediada por dosis selectivas sobre D3 (Chagas-Martinich, et al., 2007).

3.1.2. Persistencia de IL inducida por MK801 y ketamina

En los últimos años la hipótesis de hipo-NMDA en la esquizofrenia ha complementado a la hiper-dopaminérgica. La feniclidina (PCP) y la ketamina, ambos antagonistas del receptor de NMDA (RNMDA) provocan síntomas similares a la esquizofrenia en sujetos sanos y empeoran los síntomas de pacientes con esquizofrenia, esto apuntan también las anormalidades encontradas en la transmisión de glutamato de pacientes esquizofrénicos (Carlsson, et al., 1999; Javitt y Zukin, 1991; Jentsch y Roth, 1999). Los hallazgos experimentales muestran también que el bloqueo de NMDAR es especialmente relevante en los síntomas negativos y cognitivos de la enfermedad, tal y como apoyan las observaciones de Krystal, De Souza, Mathalon et al., (2003) de que los antagonistas de NMDA inducen también síntomas negativos y alteraciones cognitivas que son características de la esquizofrenia endógena (para estudios anteriores ver también (Lahti, et al., 1995; Malhotra, Pinals, Adler et al., 1997). Otro dato que proviene de ensayos clínicos y que apoya el modelo de NMDA de la esquizofrenia, es que la administración de compuestos que aumentan la transmisión mediada por glicina en los receptores de NMDA, bien de forma directa con agonistas de glicina en el sitio de unión B (GkyB) en el RNMDA como glicina, D-serina, D-cicloserina o D-alanina, o bien de forma indirecta por inhibición del transportador de

glicina GluT1, puede reducir los síntomas negativos y mejorar la cognición de los pacientes cuando se combinan con antipsicóticos típicos (en Arad y Weiner, 2010).

Volviendo a los antagonistas de NMDA, aunque algunos estudios encontraron que bajas dosis de antagonistas no competitivos como PCP, ketamina y el algo más potente y selectivo MK801 preservaban la IL (Aguado, et al., 1994; Robinson, et al., 1993; Tenn et al., 2005b; Turgeon, et al., 2000; Weiner y Feldon, 1992), en estudio posterior de Gaisler-Salomon y Weiner (2003) sí se encontró que la IL resultaba afectada por MK801 en bajas dosis y en condiciones que impedían la expresión de IL en ratas control. Las ratas preexpuestas tratadas con dicho antagonista de MDMA mostraron IL, y este mismo efecto se observó con ratones posteriormente (Lipina et al., 2005). En términos de aprendizaje, se puede decir que los animales tratados con MK801 continuaban haciendo caso omiso del estímulo que había sido preexpuesto mientras que los controles pasaron a tomarlo como relevante durante el condicionamiento.

El efecto dosis-dependiente de MK801 sobre la IL persistente se hace patente con el hecho de que para que esto ocurra es necesaria una dosis muy baja que no altere el condicionamiento en el grupo no-preexpuesto, pero sí en el preexpuesto, lo cual indica que la persistencia de la IL no es resultado de la alteración del condicionamiento en sí mismo. Esto es lo que se ha obtenido tanto con ratones como con ratas (Gaisler-Salomon y Weiner, 2003; Lipina et al., 2005), con éstas últimas, de hecho, dosis más altas de MK801 anularon el efecto de IL (Gaisler-Salomon y Weiner, 2003). El bloqueo de NMDA no afecta a la adquisición de la irrelevancia del EC en la fase de preexposición, sino que altera la capacidad de las ratas preexpuestas a cambiar su respuesta desde la asociación EC-nada adquirida en la primera fase a la asociación EC-reforzamiento presente en el condicionamiento, bajo condiciones que provocan este cambio en controles, como sugieren los resultados de los estudios que obtuvieron IL cuando administraron MK801 o PCP durante el condicionamiento, cuyo efecto fue nulo cuando se administró durante la preexposición (Gaisler-Salomon y Weiner, 2003; Palsson, et al., 2005).

La ketamina es otro antagonista de los receptores de NMDA que se ha utilizado en el estudio de la esquizofrenia con humanos para mimetizar síntomas y evaluar su tratamiento (Krystal et al., 2003). Recientemente se ha estudiado el efecto de la ketamina sobre la IL y se ha observado que tiene capacidad de producir un efecto de IL muy robusto y en un rango de dosis más amplio que el MK801. Esto, junto con su actividad dosis-dependiente hace que sea idónea para modelar síntomas psicóticos. Recientemente el papel de la activación reducida de los receptores de NMDA en IL persistente ha sido apoyado por hallazgos de IL persistente en ratones con el sitio de

glicina bloqueado en el receptor de NMDA con el antagonista L-701, 324 y también en ratones de la cepa Grin1D481N, que tienen reducida la activación del sitio de la glicina en el receptor de NMDA debido a una mutación puntual en su sitio de unión con glicina NR1 (Labrie, et al., 2008).

En relación con la esquizofrenia, Arad y Weiner (2010) sugieren que la persistencia de la IL inducida por antagonistas de NMDA podría modelar la perseverancia atencional o el mecanismo de cambio atencional alterado asociado a los déficits cognitivos y a la sintomatología negativa (Gaisler-Salomon & Weiner, 2003; Weiner, 2003). Una implicación clínica importante es que los pacientes en los que predominan los síntomas negativos muestran la IL excesivamente aumentada, tal y como apuntan también Weiner y Arad (2010) y demuestran varios estudios (Cohen, et al., 2004; Gal, et al., 2009; Rasclé et al., 2001).

3.1.3. Interrupción y persistencia de IL inducida por escopolamina

Los antagonistas muscarínicos como la escopolamina y la atropina inducen el “síndrome antimuscarínico” en humanos, un síndrome similar a la esquizofrenia que consta tanto de síntomas positivos como de alteraciones cognitivas (Clarke, et al., 2004), y también producen efectos similares a los psicóticos en modelos animales de esquizofrenia (Jones, et al., 2005; Shannon, et al., 2000; Ukai, et al., 2004). El interés en estudiar la escopolamina bajo el paradigma de la IL proviene de estas propiedades pro-psicóticas y anti-cognitivas y de su capacidad para alterar el aprendizaje asociativo (en Arad y Weiner, 2010; Tinsley, et al., 2004).

3.1.3.1. Interrupción de IL inducida por dosis bajas de escopolamina

En estudios con ratas la IL resultó abolida con dosis de 0.15 y 0.5 mg/kg; mientras que una dosis mayor de 1mg/kg conservó la IL (Barak y Weiner, 2007). La interrupción de la IL con escopolamina provenía únicamente de la mejora en la ejecución de los grupos preexpuestos de ratas tratadas con escopolamina, cuyo condicionamiento resultó ser tan eficaz como el de los animales no preexpuestos. Es decir, que las ratas preexpuestas tratadas con escopolamina se comportaron como si no hubiesen sido preexpuestas, al igual que sucedía con las ratas tratadas con amfetamina. Pero al contrario que la amfetamina, la escopolamina interrumpe la IL sólo cuando es administrada antes de la preexposición, es decir, el bloqueo muscarínico inducido por dosis bajas no tiene efecto sobre la expresión la IL, sino que modula su adquisición. Concretamente, las dosis bajas de escopolamina actúan aparentemente

atenuando la pérdida normal de atención al estímulo que aparece no reforzado durante la preexposición (Arad y Weiner, 2010).

3.1.3.2. Persistencia de IL inducida por dosis altas de escopolamina

De forma similar al MK801, la escopolamina provoca IL persistente reduciendo el condicionamiento en los grupos preexpuestos pero sin que éste se vea afectado en los grupos no preexpuestos (Barak y Weiner, 2009). Con dosis de 1 mg/kg y 1.5 mg/kg, la escopolamina no sólo conserva la IL bajo condiciones que provocan IL en ratas control, sino que las ratas preexpuestas siguen mostrando IL bajo parámetros que impiden su expresión en controles. Aunque es fácil suponer que la interrupción y la persistencia de la IL con dosis bajas y altas de escopolamina se producen en la misma fase y por lo tanto debidas a una disfunción en el sistema de neurotransmisión común, se ha encontrado que no es así. Las dosis altas de escopolamina no producen IL persistente cuando se administran durante la preexposición pero sí provocan emergencia de IL cuando se administran en el condicionamiento. En lugar de afectar a la adquisición de la IL, las dosis más altas de escopolamina modulan su expresión en el condicionamiento, lo que en términos conductuales significa que las ratas persisten en responder a la asociación estímulo-nada. Esto apoya los hallazgos de que la escopolamina puede producir comportamientos perseverativos (Chen et al., 2004; Ragozzino, et al., 2002; Soffie y Lamberty, 1987).

3.2. Tratamientos que alivian las alteraciones de la IL

3.2.1. Efectos de los fármacos antipsicóticos

Para que un modelo animal de psicopatología sea válido no basta con que se identifiquen sustancias que provoquen sus síntomas bajo determinados parámetros, en el caso de la esquizofrenia agonistas de DA y antagonistas de NMDA. Es necesario también estudiar cómo responden esos síntomas mimetizados en el laboratorio a los tratamientos farmacológicos disponibles para la disfunción en cuestión y si existen distinciones en las acciones de distintas clases de fármacos equiparables a sus efectos clínicos.

Hasta la fecha, los fármacos antipsicóticos pueden dividirse de forma general en típicos y atípicos. Los últimos se caracterizan por ejercer su efecto tanto en síntomas positivos como negativos y cognitivos, y por su menor capacidad de causar efectos secundarios piramidales. Estas diferencias se han atribuido a que estos

fármacos actúan no sólo como antagonistas del sistema dopaminérgico, como sus antecesores los típicos, sino que también bloquean receptores de serotonina (5 HT₂) y ocupan menos receptores D₂ (Arnt y Skarsfeldt, 1998; Meltzer y Nash, 1991; Schotte, et al., 1996).

3.2.1.1. *Animales no manipulados*

Aunque el AP típico haloperidol fue uno de los primeros en utilizarse para estudiar la farmacología de la IL y demostró un efecto facilitador de IL (Weiner y Feldon, 1987), lo mismo se ha demostrado para otros APs, tanto típicos como atípicos. La manipulación más habitual para obtener aumento de IL en tratamiento de AP es bajo condiciones que no producen IL en controles: pocos ensayos de preexposición o muchos de condicionamiento (Feldon y Weiner, 1991; Gosselin et al., 1996; Gracey, et al., 2002; Killcross, et al., 1994b; Trimble, et al., 1997, 1998, 2002). Inyecciones de haloperidol en el núcleo accumbens han mostrado que esta región es la responsable de la IL persistente (Gray et al., 1997; Joseph et al., 2000). Esto concuerda con que el bloqueo de dopamina retrasa el cambio conductual y con que los AP no facilitan la asociación de EC-nada en la fase de preexposición, sino que promueven esta contingencia durante el condicionamiento retrasando el cambio en la respuesta de acuerdo a la asociación EC- EI (Gray et al., 1991; Weiner y Joel, 2002).

Uno de los inconvenientes del diseño para observar IL persistente inducida por APs es que no puede disociar entre APs típicos y atípicos. Shadach et al. (2000) propusieron que si los AP atípicos interrumpen la LI bajo condiciones que interrumpen LI en controles, esto pasa desapercibido a menos que se haga la prueba con manipulaciones que provocan LI en controles. Estos autores consiguieron disociar AP típicos y atípicos administrando haloperidol, clozapina (antagonista de 5-HT) y un antagonista selectivo de los receptores 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} (ritanserina) en la fase de preexposición, o condicionamiento, o en ambas y bajo condiciones que provocan IL en controles o que no. Cuando se administraron en el condicionamiento, tanto haloperidol como clozapina potenciaron LI bajo parámetros que no la provocan en controles, y no tuvieron ningún efecto cuando se administraron durante la preexposición, mientras que la ritanserina no tuvo efecto en ninguna de las tres condiciones experimentales. Sin embargo, bajo parámetros que inducen LI en controles el haloperidol no tuvo ningún efecto en ninguna de las tres condiciones de administración, mientras que la clozapina sólo interrumpió la IL cuando fue administrada en la preexposición. La ritanserina interrumpió la IL cuando fue administrada en la preexposición y en ambas fases, pero no cuando se administró sólo en el condicionamiento (Shadach et al., 2000). Estos

resultados demostraron cómo los AP atípicos, además de potenciar la IL durante el condicionamiento, también actúan sobre la preexposición interrumpiendo la IL por medio de los antagonistas de 5-HT_{2A}. El hecho de que la clozapina interrumpe la IL cuando se administra en la preexposición pero la conserva cuando se administra en ambas fases indica que sus acciones antagonistas sobre 5-HT y DA₂ compiten entre sí. Esto último tiene implicaciones para la acción de todos los APs atípicos sobre la IL, a través de antagonistas de 5-HT_{2A}/DA. Ya que la potencia del antagonismo de DA y 5-HT es dosis dependiente, si predomina la ocupación de receptores de 5-HT₂ a dosis más bajas y la ocupación de receptores de DA a dosis más altas (Leysen, et al., 1993; Schotte et al., 1996), dependiendo de la dosis el componente serotoninérgico debería anular al dopaminérgico, o al revés, potenciando así la IL, dejándola intacta o interrumpiéndola (Arad y Weiner, 2010). Este mismo patrón se ha obtenido con el AP atípico risperidona sobre los receptores de DA y 5-HT (Arad y Weiner, 2010) y también con clozapina (Masson et al., 2003; Shadach et al., 1999, 2000). La competición entre antagonistas de receptores de DA y 5-HT podría ser análoga a la acción de los AP atípicos sobre síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia en animales y humanos.

3.2.1.2. Interrupción de IL inducida por amfetamina

Tanto APs típicos como atípicos recuperan la interrupción de la IL inducida por amfetamina (Gosselin et al., 1996; Solomon et al., 1981; Warburton et al., 1994; Weiner et al., 1996) incluso cuando esta interrupción es crónica, lo cual indica su capacidad para normalizar las anomalías de la IL asociadas a un sistema dopaminérgico alterado y la validez farmacológica del modelo de retirada de amfetamina para los síntomas de la esquizofrenia (Russig et al., 2002). De forma similar a su capacidad para potenciar la LI, los APs recuperan la IL inducida por amfetamina durante la fase de condicionamiento. Estudios con inyecciones de haloperidol en el núcleo accumbens muestran que este reinstaura la IL interrumpida por inyecciones sistémicas agudas de amfetamina cuando es administrado en la fase de condicionamiento (Russig et al., 2002). Lo mismo sucede con la interrupción de LI causada por administración crónica de amfetamina, la inyección de APs recupera la IL cuando se administra durante ambas fases o sólo durante el condicionamiento, lo cual se ha demostrado también con la administración simultánea de haloperidol y clozapina (Tenn et al., 2005a).

3.2.1.3. IL persistente inducida por antagonistas de NMDA

En consonancia con la mayor efectividad de los AP atípicos para mejorar los síntomas negativos y las alteraciones cognitivas de la esquizofrenia (Harvey et al., 2005; Meltzer y Sumiyoshi, 2003; Moller, 2003), los AP atípicos reducen los efectos de los antagonistas de NMDA en sujetos humanos sanos (Krystal et al., 2003; Lahti et al., 1995; Malhotra et al., 1997). Estudios con MK801 mostraron que la IL persistente es revertida tanto con clozapina (Gaisler-Salomon Weiner, 2003; Lipina et al., 2005) como con risperidona (Gaisler-Salomon, et al., 2008) pero el AP típico haloperidol no causa efecto alguno (Gaisler-Salomon y Weiner, 2003). Con ratones mutantes Grin1D481N, que tienen reducida la activación de receptores NMDA, la clozapina también revierte la IL persistente (Labrie et al., 2008). Clozapina y risperidona fueron eficaces cuando se administraron en la fase de preexposición. Además, la IL persistente fue invertida por una dosis muy baja de risperidona no dopaminérgica y el antagonista selectivo de 5-HT_{2A/C} M100907 en la preexposición. Ya que la risperidona actúa específicamente sobre los receptores D₂ y 5-HT, los hallazgos de la reversión basada en la preexposición de la IL persistente inducida por MK801 es producida por una dosis serotoninérgica de risperidona y M100907, mientras que el haloperidol resulta inefectivo, implican que la reversión de IL persistente inducida por MK801 es probablemente mediada por capacidad de antagonizar los receptores 5-HT_{2A}, y lo mismo es aplicable para la clozapina (Weiner y Arad, 2010).

La idea de que la acción antagonista 5-HT media la inversión selectiva de los efectos conductuales inducidos por antagonistas de NMDA en los APs atípicos es común, aunque se sabe que las interacciones entre APs atípicos y NMDA no están mediadas por la competición por un receptor común. Esa competición queda descartada en la IL porque la persistencia de IL inducida por MK801 y la reversión de este efecto por los APs atípicos tienen lugar en fases diferentes del procedimiento de IL, 24h más tarde. Más bien, la reversión de la LI persistente inducida por MK801 que producen los APs atípicos y los antagonistas de 5-HT puede reflejar otras complejas interacciones dentro del circuito cerebral que modula la expresión de IL (Weiner, 2003; Weiner y Arad, 2010).

3.2.1.4. Interrupción de IL inducida por escopolamina

Los APs alivian la psicosis antimuscarínica de la que se habló anteriormente (Gopel et al., 2002; Perry et al., 1978), así como los síntomas psicóticos como hiperactividad locomotora/estereotipia, provocados por la inyección sistémica de antagonistas muscarínicos no específicos como la atropina y la escopolamina en modelos animales de esquizofrenia (Jones et al., 2005; Shannon y Peters, 1990). La interrupción de la IL inducida por escopolamina fue aliviada por haloperidol y clozapina, lo que apoya la validez de del modelo animal de la interrupción de la IL por escopolamina para los síntomas positivos de la esquizofrenia, y por extensión, de la relación del sistema colinérgico en los síntomas positivos de la esquizofrenia endógena (Barak y Weiner, 2007; Weiner y Arad, 2010). Ambos APs recuperaron la IL cuando fueron administrados durante la fase de condicionamiento solamente, esto indica que esa recuperación de la IL no puede atribuirse a una interacción directa entre el sistema dopaminérgico y el muscarínico colinérgico, como ocurre en otros déficits conductuales provocados por escopolamina (Jones et al., 2005; Mathur et al., 1997). Esto puede significar que están involucrados otros sistemas cerebrales que modulan el efecto de IL, como en el caso de MK801.

3.2.1.5. IL persistente inducida por escopolamina

Haloperidol y clozapina no aliviaron la IL persistente inducida por escopolamina y tampoco se encontró ninguna diferenciación entre ambos fármacos aumentando las dosis (Barak y Weiner, 2009; Weiner y Arad, 2010). Con el razonamiento de que la clozapina revierte la IL persistente durante la fase de preexposición y que su acción en el condicionamiento puede interferir con su acción en la preexposición, los autores administraron clozapina sólo a la preexposición, pero esto tampoco invirtió la IL persistente. Sin embargo estos dos compuestos potenciaron la IL tanto en dosis altas como bajas en las ratas control (Barak y Weiner, 2009).

3.2.2. Efectos de compuestos glicinérgicos

Fortalecer la transmisión de NMDA de forma directa con agonistas (p.e. glicina, D-serina, D—cicloserina) o indirecta mediante inhibición del transportador (GliT1 p. e. sarcosina), se ha convertido en objeto de la investigación terapéutica en esquizofrenia. Esto es debido a que, según los ensayos clínicos, estos compuestos mejoran los síntomas negativos y las alteraciones cognitivas de la esquizofrenia sin interferir en la

acción de los antipsicóticos sobre los síntomas positivos (Goff et al., 1995; Javitt, 2002, 2008).

3.2.2.1. Animales no manipulados

De forma similar que los APs, los compuestos glicinérgicos potencian la IL pero no la interrumpen (Black et al., 2009; Lipina et al., 2005; Weiner y Arad, 2010).

3.2.2.2. IL persistente inducida por antagonistas de NMDA

Los moduladores positivos de la transmisión de NMDA revierten los efectos motores provocados por los antagonistas de NMDA (Dall'Olio y Gandolfi, 1993; Depoortere et al., 2005; Harsing et al., 2003; Millan et al., 1999; Tani, et al., 1994). En ratones se demostró que la D-serina y el inhibidor del transportador GliT1 ALK5407 invertían los efectos de la IL persistente inducida por MK801 (Lipina et al., 2005). En ratas también se ha revertido la IL persistente por MK801 con inhibidores del transportador GliT1 nuevos (SSR103800 y SSR504734), uno más antiguo (glicildodeciclámida o GDA) y agonistas de glicina y DCS (decicloserina) (Black et al., 2009; Gaisler-Salomon et al., 2008). También se ha experimentado con ratones mutantes y se ha encontrado que la D-serina y el ALK5407 revierten la LI persistente MK801 en la cepa Grin1D481N (Librie et al., 2008). En cuanto a la fase de actuación, Gaisler-Salomon et al., (2008) encontraron que los compuestos glicinérgicos tenían efecto sobre la IL persistente por MK801 cuando se administraban en la fase de condicionamiento, la misma donde se induce la persistencia de la IL.

3.2.2.3. Interrupción de IL inducida por dosis bajas de escopolamina y IL persistente inducida por dosis altas de escopolamina

Tanto la interrupción de la IL como la persistencia fueron aliviadas por glicina (Barak y Weiner, 2009, sin publicar). El dato de que la glicina alivia la IL persistente inducida por escopolamina es consistente con las observaciones de que agonistas de la glicina revierten las alteraciones cognitivas inducidas por escopolamina (Ohno y Watanabe, 1996; Sirvio et al., 1992; Viu et al., 2000). Sin embargo, la única demostración de los efectos de la glicina sobre los comportamientos psicóticos provocados por escopolamina es el alivio de la interrupción de la IL. La glicina actúa sobre ambas aberraciones de la IL en la fase de condicionamiento, esto es, en el caso de IL persistente esta es la fase donde se origina la anomalía. Pero en la IL

interrumpida, la glicina alivió la anormalidad también en la fase de preexposición, lo cual indica que actúa por alguna vía indirecta. Esto es importante en la sintomatología de la esquizofrenia porque sugiere la capacidad de la glicina para incrementar la flexibilidad conductual y cognitiva vía condicionamiento y también modular los procesos atencionales involucrados en la saliencia del estímulo, vía preexposición.

3.2.2.4. Interrupción de IL por anfetamina

Los compuestos de glicina sólo se han mostrado eficaces en aliviar la actividad locomotora inducida por anfetamina en modelos de neurodesarrollo (Depoortere et al., 2005; Harsing et al., 2003; Javitt et al. 1997; Kato et al., 2001). Hasta la fecha, el único compuesto de glicina que ha invertido la interrupción de IL inducida por anfetamina es el nuevo inhibidor del transportador GliT1 SSR103800 (Black et al., 2009), lo cual es una buena demostración de la validez del modelo de la actividad de este compuesto sobre los síntomas positivos (Weiner y Arad, 2010).

3.2.3. Efectos de los potenciadores cognitivos colinérgicos

3.2.3.1. Inhibidor de AChE fisostigmina

Se sabe que los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) mejoran los síntomas cognitivos de diversas enfermedades debido a que aumentan los niveles extracelulares de ACh. En el caso de la esquizofrenia, los inhibidores de la AChE como la fisostigmina no sólo alivian la psicosis antimuscarínica, como apuntan los datos con humanos (Granacher y Baldessarini, 1975; Nogue, et al., 1991; Perry et al., 1978), sino que los estudios con animales muestran que los inhibidores de AChE mejoran los síntomas psicóticos provocados por sustancias que también afectan a la IL como escopolamina (Hohnadel et al., 2007; Jones y Shannon, 2000; Shannon y Peters, 1990), anfetamina y apomorfina (Andersen, et al., 2007; Hohnadel et al., 2007; Karan et al., 2000), y el MK801 (Csernansky, et al., 2005).

3.2.3.1.1. Animales no manipulados

La fisostigmina administrada por sí misma no tiene ningún efecto sobre la IL (Barak y Weiner, 2007, 2009; Weiner y Arad, 2010).

3.2.3.1.2. Interrupción de IL inducida por dosis bajas de escopolamina e IL persistente inducida por dosis altas de escopolamina

Ambas anomalías de la IL inducidas por las diferentes dosis de escopolamina fueron revertidas por la fisostigmina, cada una en la fase donde fue inducida por la escopolamina (Barak y Weiner, 2007, 2009). Estos datos sugieren que la fisostigmina actúa directamente antagonizando los efectos de la escopolamina y, en lo que concierne a los efectos cognitivos, que la fisostigmina es capaz de actuar tanto sobre el procesamiento atencional interrumpido como sobre la inflexibilidad.

3.2.3.1.3. Interrupción de IL inducida por anfetamina

La fisostigmina no recuperó la IL interrumpida por anfetamina (Weiner y Arad, 2010). Esto concuerda con los estudios que no encontraron que la fisostigmina aliviara la hiperactividad provocada por la administración de anfetamina (Stone, et al., 1990), ni los efectos similares a psicóticos de anfetamina o apomorfina (Andersen et al., 2007; Hohnadel et al., 2007; Karan et al., 2000).

3.2.3.1.4. IL persistente inducida por MK801

Weiner y Arad (2009, 2010) han mostrado que la fisostigmina revierte la IL persistente de provocada por administración de MK801. Estos resultados, junto con otros estudios que también han encontrado efectos positivos de los fortalecedores colinérgicos sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia (Csernansky et al., 2005; Hohnadel et al., 2007), apoyan la idea de la efectividad de este compuesto para mejorar los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia.

3.2.3.2. SSR180711, agonista parcial nicotínico $\alpha 7$

Existe cada vez más evidencia de que los agonistas del receptor nicotínico $\alpha 7$ de ACh tienen un papel relevante en facilitar la cognición tanto en roedores como en humanos (Levin et al., 1999; Olincy y Stevens, 2007). Uno de estos agonistas que ha mostrado tener efecto a nivel electrofisiológico, neuroquímico y conductual sobre el deterioro cognitivo de la esquizofrenia es el agonista parcial de ACh SSR180711 (Biton et al., 2007; Hashimoto et al., 2005; Pichat et al., 2007).

3.2.3.2.1. *Animales no manipulados*

De forma similar que los compuestos glininérgicos, el SSR180711 potencia pero no interrumpe la IL (Barak et al., 2009; Weiner y Arad, 2010).

3.2.3.2.2. *IL persistente inducida por MK801*

Consistente con otros hallazgos sobre el la capacidad de los agonistas nicotínicos de invertir los efectos conductuales del bloqueo de NMDA (Hashimoto et al., 2005; Mastropaolo et al., 2004; Pichat et al., 2007; Rezvani y Levin, 2003), el SSR180711 revertió la persistencia de IL inducida por MK801 (Barak et al., 2009). Se ha sugerido que la actividad de SSR180711 puede ser consecuencia de su capacidad de aumentar los niveles de glutamato en la CPF, hipocampo y amígdala por medio de la activación del receptor presináptico $\alpha 7$ -nAChRs (Biton et al., 2007; Pichat et al., 2007).

3.2.3.2.3. *Interrupción de IL inducida por anfetamina*

SSR180711 también se ha mostrado eficaz invirtiendo interrupción de la IL por anfetamina (Barak et al., 2009), y por lo tanto con los síntomas positivos de la esquizofrenia (Weiner y Arad, 2010). El aumento del glutamato a nivel hipocampal de de la DA a nivel prefrontal por SSR180711 (Biton et al., 2007; Pichat et al., 2007) podrían reducir la DA mesolímbica y con ello bloquear los efectos de la anfetamina (Goto y Grace, 2007). Otra hipótesis es que la recuperación de la IL puede estar mediada por el aumento de ACh a niveles mediales porque se supone que éste facilita el procesamiento atencional vía receptores nicotínicos y muscarínicos (Biton et al., 2007; Hasselmo y McGaughy, 2004; Sarter et al., 2003; Sarter et al., 2005). Independientemente de los mecanismos subyacentes, este modelo ha sido el único que ha tenido efectos tanto pro-cognitivos como antipsicóticos (Weiner y Arad, 2010).

4. **17 β -Estradiol**

Estudios epidemiológicos y del ciclo vital han señalado que las mujeres con esquizofrenia tienen un curso de la enfermedad más favorable que los hombres durante los años reproductivos, caracterizado por aparición más tardía de los síntomas, menos severidad de los mismos y mejor respuesta a la medicación antipsicótica; sin embargo, el periodo de la menopausia se ha asociado con

empeoramiento de los síntomas y reducida sensibilidad al tratamiento (Arad y Weiner, 2010; Hafner, 2003; Hafner et al, 1989; Kulkarni, 2009; Kulkarni, et al, 1996; Kulkarni et al., 2008b; Riecher-Rossler y De Geyter, 2007; Seeman y Lang, 1990).

Drug	Model						
	Disrupted LI			LI	Persistent LI		
	Control	Low amph.	Low scop.	Control ^a	Low MK801	High scop.	Haloperidol
Haloperidol	+	+	+	-	-	-	
	[COND]	[COND]	[COND]				
Clozapine	+	+	+	+	+	-	+
	[COND]	[COND]	[COND]	[PREEX]	[PREEX]		[PREEX]
Glycine	+	+ ^b	+	-	+	+	-
	[COND]		[COND]		[COND]	[COND]	
Physostigmine	-	-	+	-	+	+	-
			[PREEX]		[COND]	[COND]	
$\alpha 7$ nicotinic agonist	+	+	?	-	+	?	?

Notes:

+, effective; -, ineffective; ?, unknown; [COND], acts via conditioning stage; [PREEX], acts via preexposure stage;

^aLI in naïve animals;

^bthe active compound is GlyT1 inhibitor SSR103800.

Tabla 1. Resumen del efecto de algunos antipsicóticos y otros compuestos sobre la interrupción y la persistencia de la IL. (Tomado de Weiner y Arad en Lubow y Wenier, 2010 p. 299).

El papel de los estrógenos en la esquizofrenia ha sido apoyado por el hallazgo de que la variación en el gen del receptor de estrógeno alpha y el ARNm del receptor de estrógeno alpha cortical está asociada a la esquizofrenia (Perlman et al, 2005; Perlman et al., 2004; Weickert et al, 2008; Wong y Weickert, 2009) y se ha sugerido que la respuesta cerebral al nivel de estrógenos en circulación puede estar alterada en la enfermedad (Weickert et al, 2008). De hecho, aunque los estudios no han sido concluyentes (Akhondzadeh et al, 2003; Coronen et al., 1995; Kulkarni et al, 2008a; Kulkarni et al, 1996; Kulkarni et al, 2008b; Kulkarni et al, 2001; Mortimer, 2007; Riecher- Rossler, 2002; Riecher-Rossler y de Geyter, 2007; Riecher- Rossler y Hafner, 1993; Riecher-Rossler et al, 1994), se ha sugerido que el estrógeno exógeno puede tener potencial terapéutico en mujeres con esquizofrenia. Aunque en un estudio se comprobó que el estradiol mejoró los síntomas psicóticos también en hombres (Kulkarni, 2009). Estudios animales han mostrado que el 17 β -estradiol bloquea/reduce la respuesta conductual a drogas pro-psicóticas como la cocaína o la anfetamina (Becker y Beer, 1986; Becker y Rudick, 1999; Bedard et al., 1983; Gordon y Diamond,

1981; Hafner et al, 1991; Segarra et al, 2009) y potencia la catalepsia inducida por APs (Bedard et al., 1982; Chiodo et al., 1979; De Ryck et al., 1982; Di Paolo et al., 1979; Nicoletti et al., 1983; Palermo-Neto y Dorce, 1990). 17 β -estradiol también mejoró el rendimiento cognitivo en roedores y humanos de ambos sexos (Arad y Weiner, 2010; Barnes et al, 2006; Daniel y Bohacek, 2010; Frick, 2009; Gogos et al, 2006; Kitamura et al., 2009; Packard et al., 1996; Sherwin et al., 2009; Soderstrom et al., 2009).

En varios estudios, Arad y Weiner (2008, 2009, 2010) corroboraron la actividad antipsicótica del 17 β -estradiol mostrando que (a) la interrupción y la recuperación de la IL está asociada con altos y bajos niveles de estrógeno; (b) una dosis conductualmente inactiva de 17 β -estradiol reinstaura la capacidad de dosis inefectivas de APs para bloquear la interrupción de la IL inducida por amfetamina; y (c) el 17 β -estradiol administrado sólo revierte la interrupción de la IL inducida por amfetamina en ratas ovariectomizadas hembra y falsas operadas (Arad y Weiner, 2008, 2009, 2010). En un estudio reciente los mismos autores probaron la capacidad de 17 β -estradiol para revertir la interrupción de la IL inducida por amfetamina y la IL persistente inducida por MK801 en ratas gonadalmente intactas tanto machos como hembras, también probaron si el 17 β -estradiol en sí mismo potenciaba la IL (Arad y Weiner, 2010). Obtuvieron los siguientes hallazgos: (1) bajo condiciones que producen IL en controles sin tratamiento, 10 mg/kg de 17 β -estradiol interrumpieron IL, mientras que dosis más altas (50 y 150 mg/kg) no tuvieron ningún efecto en ambos sexos; (2) a dosis altas, 17 β -estradiol recuperó la IL bajo condiciones que impedían IL en ratas controles, efecto que se considera que predice actividad contra los síntomas positivos, en ambos sexos; (3) dosis más altas de 17 β -estradiol revertió la IL interrumpida inducida por amfetamina, efecto que predice también actividad contra los síntomas positivos, en ambos sexos; (4) 17 β -estradiol a dosis más altas revertió la IL persistente inducida por MK801, efecto que se consideró que predice capacidad para mejorar los síntomas negativos y cognitivos, en ratas zonalmente intactas macho y ovariectomizadas, pero no en ratas hembra con las gónadas intactas (para más detalles, ver Arad y Weiner, 2010).

Estos hallazgos confirman que 17 β -estradiol ejerce una clara actividad antipsicótica en ambos sexos, pero de forma diferente en cada uno. En términos clínicos se puede establecer un paralelismo entre la actuación 17 β -estradiol y un AP típico para ambos géneros, y 17 β -estradiol y la actuación de un AP atípico en el género masculino. De todas formas, hay que ser cautelosos debido al potencial cancerígeno de los estrógenos, que ha limitado su uso en humanos a el sistema nervioso central (Rossouw et al, 2002), aunque hay estudios que no ha encontrado aumento de este riesgo (Anderson et al, 2006; Stefanick et al, 2006; Stevenson, 2009).

Un hallazgo significativo en este campo es que la co-administración de una dosis fisiológica de 17β -estradiol con APs aumenta la eficacia de estos fármacos de forma más efectiva que aumentar la dosis de los mismos (Arad y Weiner, 2008, 2009, 2010).

5. El modelo de IL persistente inducida por haloperidol

Como se ha visto más arriba, los antagonistas de DA son efectivos en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia pero su eficacia con los síntomas cognitivos y negativos de esta patología es bastante limitada. De hecho, estas drogas por sí mismas pueden causar un síndrome similar a la sintomatología negativa de este trastorno (Breier y Berg, 1999; Kane, 1995; Kinon y Lieberman, 1996; Miyamoto et al., 2005). De forma opuesta, se ha demostrado que los potenciadores de la DA mejoran los síntomas negativos (Angrist et al., 1982; Ogura et al., 1976; Sanfilippo et al., 1996). Los estudios con poblaciones clínicas han ratificado la asociación del aumento y descenso de la transmisión dopaminérgica con la interrupción de la IL, en el caso de los síntomas positivos, y con IL persistente, en el caso de los síntomas negativos (Abi-Dargham et al., 1998; Breier et al., 1997; Dao-Castellana et al., 1997; Hietala et al., 1999; Laruelle et al., 1999; Laruelle, Abi-Dargham et al., 1996).

Basándose en estos hallazgos, Weiner y Arad (2010) han desarrollado un modelo para investigar si la IL persistente inducida por el haloperidol podía ser invertida por APs atípicos en la fase de preexposición. Los autores encontraron que la risperidona y la clozapina eran eficaces en invertir la IL persistente cuando se administraban en la preexposición. Sin embargo, la fisostigmina y la glicina no causaron ningún efecto sobre la IL persistente (Weiner y Arad, 2010, *datos sin publicar*). Esto último diferencia la IL persistente inducida por haloperidol de la IL persistente por MK801 y escopolamina. Por último, los investigadores compararon los efectos de la anfetamina sobre la IL persistente inducida por haloperidol y la IL persistente inducida por MK801 y encontraron que la anfetamina era eficaz sólo en invertir la IL anormal inducida por haloperidol, lo que apoya la idea de bases neuroquímicas distintas en cada anormalidad y el modelo de IL persistente inducida por haloperidol de los síntomas negativos causados por hipofunción de DA (Weiner y Arad, 2010).

6. Perturbaciones del neurodesarrollo e inhibición latente

Los modelos animales de neurodesarrollo en la esquizofrenia están basados en la interferencia con el desarrollo normal durante los periodos de vulnerabilidad de la neurogénesis perinatal, en el útero o en animales recién nacidos. Gracias a estos modelos ha podido identificarse a la esquizofrenia como un desorden del neurodesarrollo y estudiar las alteraciones neuroanatómicas y celulares asociadas a la enfermedad. Hasta la fecha se han desarrollado tres modelos del neurodesarrollo que provocan alteraciones en el fenómeno de IL (Weiner y Arad, 2010).

El primer modelo las ratas son expuestas desde el primer momento del destete a restricción extrema de estimulación ambiental. Estas ratas muestran interrupción de la IL cuando son adultas, la cual es recuperada con haloperidol. El segundo modelo, llamado inmunoinactivación materna, está basado en el conocimiento de que la exposición de la madre a una infección durante el embarazo aumenta el riesgo de esquizofrenia en las crías. Aquí se le inyecta a la rata embarazada una sustancia que mimetiza la acción de un virus, y las crías muestran interrupción de la IL cuando son adultas, revertida tanto por APs típicos como atípicos. (Zuckerman et al., 2003; Zuckerman y Weiner, 2005; en Weiner y Arad, 2010). En el tercer modelo se produce inhibición de la producción de óxido nítrico (ON) durante todo el periodo neonatal más temprano (4-5 primeros días de vida) (Black et al., 1999; Black et al., 2002), y esto presumiblemente modela la interrupción de la función del ON en la esquizofrenia (Bernstein et al., 2005). Este último modelo es el único que provoca IL anormalmente persistente cuando las ratas son adultas. Esta IL persistente posee un perfil farmacológico idéntico al provocado por MK801: es revertida por clozapina pero no con haloperidol, y por los potenciadores glicinérgicos de la función de NMDA glicina, DCS y los inhibidores del transportados GLiT1 (Barak et al., 2009; Black et al., 2009; De Levie y Weiner, 2007a, 2007b; *datos no publicados*; Weiner y Arad, 2010).

7. Investigación futura

La esquizofrenia es un trastorno neuropsiquiátrico grave de origen desconocido que, si bien no tiene cura, necesita ser tratado con medicación de forma continua para paliar sus síntomas. Los fármacos antipsicóticos tradicionales tienen como diana el sistema de neurotransmisión dopaminérgico, principalmente los receptores D2. Hoy en día la investigación farmacológica de la esquizofrenia está muy avanzada y estudia dianas cada vez más específicas para abordar también los déficits cognitivos que conlleva la enfermedad. Un ejemplo son los APs atípicos, que actúan

también sobre el sistema serotoninérgico y mejoran tanto síntomas positivos como negativos y cognitivos, sin provocar efectos secundarios extrapiramidales.

El estudio farmacológico de la inhibición latente en la esquizofrenia no sólo da cuenta de fármacos antipsicóticos, sino que se ha demostrado su validez con otros compuestos que ejercen efecto sobre las manifestaciones conductuales que se asocian a los síntomas de la enfermedad, como la escopolamina, el MK801, compuestos glicinérgicos, potenciadores de la transmisión ACh y, más recientemente, 17 β -estradiol y el haloperidol.

Todos los compuestos mencionados tienen la capacidad de revertir las alteraciones de la IL en diferentes fases del procedimiento de IL, y los dos extremos de estas alteraciones (interrupción/persistencia) son equivalentes a los síntomas positivos y negativos/cognitivos de la esquizofrenia, lo cual implica mecanismos subyacentes diferentes en diferentes aspectos de la sintomatología. Estos datos provienen en su mayoría de modelos animales que aíslan determinados síntomas, lo que no permite mimetizar un perfil completo de la enfermedad. La esquizofrenia, como la mayoría de los trastornos neuropsiquiátricos, no es una cuestión de todo o nada, sino que se ubica dentro de un continuo que va desde la completa normalidad hasta el trastorno grave, pasando por la esquizotipia. La mayoría de los experimentos farmacológicos de IL llevados a cabo con animales sólo permiten medidas discretas de las alteraciones del fenómeno de IL, pero sería de interés desarrollar más herramientas que permitieran obtener medidas continuas de la acción de los compuestos. Esta medida continua de las alteraciones de la IL, junto con distintas manipulaciones farmacológicas permitiría obtener una medida fiable de los distintos grados de disfunción y con ello se podrían establecer más paralelismos entre los modelos animales y los casos reales de esquizofrenia y esquizotipia en la práctica clínica, así como de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y terapias.

Por otra parte, los datos que vinculan la esquizofrenia a una disfunción en la respuesta del cerebro a los cambios de niveles hormonales pueden ser una vía potencial de investigación farmacológica interesante bajo el paradigma de la IL, teniendo en cuenta que los tres modelos del neurodesarrollo que hemos mencionado en este trabajo: restricción de estimulación ambiental, inmunoinactivación materna e inhibición de la producción de ON (en Weiner y Arad, 2010) están asociados a conductas relacionadas con el embarazo, nacimiento y crianza, todas ellas moduladas por hormonas sexuales. Un dato importante es que los estrógenos poseen efecto antipsicótico no sólo en hembras, sino también en machos, lo cual amplía los límites de la investigación, y su aplicabilidad clínica. De hecho, el 17 β -estradiol actúa como antipsicótico atípico en ratas macho (Arad y Weiner, 2010).

Comparar el efecto de diferentes hormonas sexuales bajo los diferentes parámetros que provocan o interrumpen la IL y en diferentes fases del procedimiento podría acercar más nuestro conocimiento de posibles áreas y sistemas de transmisión implicados de la esquizofrenia. A la inversa, y en vistas a la psicoterapia, sería interesante estudiar qué influencia ejercen algunas de estas conductas maternas y de crianza en los niveles de hormonas asociadas a la esquizofrenia así como en los sistemas neuroquímicos alterados, y a su vez estudiar si estos cambios tienen algún efecto sobre la IL. El análisis con técnicas *in vitro* para determinar la presencia de estas hormonas en el sistema nervioso y su posible relación con los cambios observados en los sistemas de transmisión de animales utilizados en estudios farmacológicos bajo el paradigma de la IL ser también una herramienta para aclarar las posibles relaciones entre hormonas y esquizofrenia.

El campo de la genética también ha hecho numerosas aportaciones a la psicofarmacología de la esquizofrenia a las que no hemos hecho alusión en este trabajo. Una de ellas es la obtención de cepas de ratones mutantes que responden o no responden a algunos fármacos antipsicóticos como el haloperidol (Kline et al., 1998). En concreto, los no respondientes podrían ser un buen modelo de esquizofrenia endógena resistente. Experimentos que estudien el efecto diferencial entre APs y otros compuestos hormonales que normalicen o alivien la IL alterada, pueden revelar sistemas implicados en unos y otros efectos.

Volviendo al tema de los síntomas, nos parece importante hablar de lo que en los últimos años se ha llamado la “revolución cognitiva” en el campo de la farmacología de la esquizofrenia. Este movimiento nace de un renovado interés en estudiar las funciones cognitivas alteradas en la esquizofrenia y la investigación de fármacos más eficaces que los disponibles en el tratamiento de los síntomas cognitivos de esta patología. Estos déficits cognitivos de la esquizofrenia se han identificado como centrales en el curso del deterioro asociado a la enfermedad y existe consenso en que se necesitan nuevas herramientas de medida y modelos animales que tengan éxito en predecir eficacia clínica de los fármacos para su tratamiento (Barak y Weiner, 2011). Junto con otros muchos, el procedimiento de inhibición latente es una de las tareas de aprendizaje seleccionadas para evaluar los procesos cognitivos que se han identificado como alterados en la esquizofrenia. A nivel farmacológico, la identificación de potenciadores cognitivos y su efecto sobre los dominios o procesos cognitivos alterados en la esquizofrenia han cobrado especial relevancia (Fenton et al., 2003; Green, 1996; Marder y Fenton, 2004; Nuechterlein et al., 2004, 2008). Esta importancia de abordar los síntomas cognitivos de la esquizofrenia desde las perspectivas farmacológica y cognitiva a través de distintos

paradigmas de aprendizaje se traduce en los programas MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia, en inglés), CNTRICS (Cognitive Neuroscience measures of Treatment Response of Impaired Cognition in Schizophrenia, en inglés), y TURNS (Treatment Units for Research on Neurocognition in Schizophrenia, en inglés) (Barch et al., 2009a,b,c; Barch y Carter, 2008; Carter et al., 2008; Carter et al., 2009; Marder, 2006; Nuechterlein et al., 2008; Nuechterlein et al., 2009; Ragland et al., 2009; Young et al., 2006; Young et al., 2009).

Dada la relevancia que ha tomado el estudio de los síntomas cognitivos en la esquizofrenia y en relación con los trabajos que muestran capacidades antipsicóticas de los estrógenos usando un procedimiento de IL (Arad y Weiner, 2008, 2009, 2010) y la capacidad del 17 β -Estradiol para mejorar las funciones cognitivas tanto en humanos como en roedores de ambos sexos (Barnes et al, 2006; Daniel y Bohacek, 2010; Frick, 2009; Gogos et al, 2006; Kitamura et al, 2009; Packard et al, 1996; Sherwin et al, 2009; Soderstrom et al, 2009)., tenemos en cuenta la validez del modelo de IL de la esquizofrenia y consideramos que podría ser interesante estudiar hasta qué punto ejerce su acción el 17 β -Estradiol y otros compuestos hormonales sobre los diferentes procesos atencionales que subyacen a las alteraciones de la inhibición latente, y por tanto su potencial utilidad en el estudio y tratamiento de la esquizofrenia.

8. Conclusiones

La inhibición latente ha suscitado un amplio cuerpo de investigación, tanto en el campo del aprendizaje asociativo como en su aplicación a la investigación del origen y tratamiento de diversas patologías neuropsiquiátricas, especialmente de la esquizofrenia. Esta vinculación es debida a las disfunciones atencionales que subyacen a gran parte de la sintomatología de esta enfermedad, ya que el proceso psicológico que subyace a la IL es de naturaleza atencional. A través de la descripción de los diferentes procedimientos que han obtenido el fenómeno de la IL tanto en animales como humanos se ha querido dejar patente el paralelismo entre procesos atencionales de ambas especies, y con ello la validez del modelo y su aplicabilidad clínica. Aunque también se han tenido en cuenta algunas de las dificultades metodológicas aún existentes a la hora de establecer dichos paralelismos entre animales y humanos. Como, por ejemplo, la necesidad de la tarea de enmascaramiento para obtener la IL en humanos; y la necesidad de desarrollar procedimientos que permitan cuantificar la magnitud y progreso del fenómeno. De cara a la investigación clínica, esto es importante, ya que la salud mental es una cuestión de grado y no solamente de presencia/ausencia de síntomas clínicos, como lo

demuestra la existencia del trastorno de personalidad esquizotípica. Un procedimiento adecuado de la IL facilitaría el abordaje de la esquizotipia.

En el plano de la farmacología de la esquizofrenia, el descubrimiento de los estrógenos como neuroprotectores contra los síntomas psicóticos y su efecto como antipsicótico típico y atípico mediante un procedimiento de IL nos parece una vía de investigación interesante. De hecho, el efecto de los estrógenos para mejorar los procesos cognitivos y su capacidad para complementar la terapia farmacológica han sido demostradas en diversos estudios. Desde el campo de la psicología, y aunque es mucha la investigación pendiente, la relación de los estrógenos con los modelos de neurodesarrollo que provocan alteraciones en la IL, abre una puerta a la investigación que podría combinar la psicofarmacología con la psicología cognitiva y del aprendizaje, teniendo en cuenta que una de las principales áreas alteradas en la esquizofrenia es la atención selectiva, lo que hace del paradigma de la IL una herramienta de especial relevancia en el estudio de esta enfermedad.

Entre los compuestos capaces de actuar sobre las dos alteraciones de la IL que se han descrito en la sección 3.2, además de los fármacos antipsicóticos, se encuentran los compuestos glicinérgicos y los potenciadores cognitivos colinérgicos. Estos compuestos han demostrado efectivos en los síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia. Teniendo en cuenta que las alteraciones de la IL (interrupción y persistencia) son equiparables a las dos categorías de síntomas de la esquizofrenia (positivos y negativos/cognitivos), sería interesante estudiar el efecto diferencial de los compuestos glicinérgicos, los potenciadores cognitivos y el 17β -Estradiol con procedimientos de IL. Un estudio que combine la manipulación de estos compuestos con las manipulaciones del neurodesarrollo que alteran la IL y con otros factores que intervienen en los síntomas psicóticos, como pueden ser el estrés o las conductas compulsivas podría ser una vía de investigación útil tanto para el tratamiento farmacológico como terapéutico de la esquizofrenia.

REFERENCIAS.

- Abi-Dargham, A., Gil, R., Krystal, J., et al., 1998. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am. J. Psychiat.* 155, 761–767.
- Ackil, J.E., Mellgren, R.L., 1968. Stimulus preexposure and instrumental learning. *Psychon. Sci.* 11, 339.
- Aguado, L., San Antonio, A., Perez, L., del Valle, R., Gomez, J., 1994. Effects of the NMDA receptor antagonist ketamine on flavor memory: conditioned aversion, latent inhibition, and habituation of neophobia. *Behavioral and Neural Biology.* 61, 271–281.
- Aitken, M. R. F., Dickinson, A., 2005. Simulations of a modified SOP model applied to retrospective reevaluation of human causal judgments. *Learning & Behavior.* 33, 147–159.
- Akhondzadeh S, Nejatisafa AA, Amini H, Mohammadi MR, Larijani B, Kashani L., et al 2003. Adjunctive estrogen treatment in women with chronic schizophrenia: a double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* (27) 1007–1012.
- Álvarez, R., Cangas, A., Daza, M. T., García, J. M., 2003. Inhibición latente en humanos usando un paradigma intrasujeto de tiempo de reacción. XV Congreso de Psicología Comparada. Barcelona, 2003.
- Anderson, G. L., Chlebowski, R. T., Rossouw, J. E., Rodabough RJ, McTiernan, A., Margolis, K. L. et al., 2006. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas.* (55)103–115.
- Andersen, M. B., Werge, T., Fink-Jensen, A., 2007. The acetylcholinesterase inhibitor galantamine inhibits d-amphetamine-induced psychotic-like behaviour in Cebus monkeys. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* (321). 1179–1182.
- Angrist, B., Peselow, E., Rubinstein, M., Corwin, J., Rotrosen, J., 1982. Partial improvement in negative schizophrenic symptoms after amphetamine. *Psychopharmacol. (Berl.)*. (78). 128–130.
- Arad M., Weiner I., 2008. Fluctuation of latent inhibition along the estrous cycle in the rat: modeling the cyclicity of symptoms in schizophrenic women?. *Psychoneuroendocrinology.* (33). 1401–1410.
- Arad, M., Weiner, I., 2009. Disruption of latent inhibition induced by ovariectomy can be reversed by estradiol and clozapine as well as by co-administration of haloperidol with estradiol but not by haloperidol alone. *Psychopharmacol. (Berl.)*. (206). 731–740.
- Arad, M., Weiner, I., 2010. Sex-dependent antipsychotic capacity of 17 β -Estradiol in the latent inhibition model: A typical antipsychotic drug in both sexes, atypical antipsychotic drug in males. *Neuropsychopharmacol.* 35(11). 2179-2179-2192.
- Arnt, J., Skarsfeldt, T., 1998. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacol.* (18). 63–101.
- Arwas, S., Rolnick, A., Lubow, R.E., 1989. Conditioned taste aversion in humans using motion-induced sickness as the US. *Behaviour Research and Therap.* (27). 295-301.
- Barak, S., Arad, M., De Levie, A., et al., 2009. Pro-cognitive and antipsychotic efficacy of the alpha7 nicotinic partial agonist SSR180711 in pharmacological and neurodevelopmental latent inhibition models of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol.* 34,1753–1763.
- Barak, S., Weiner, I., 2007. Scopolamine induces disruption of latent inhibition which is prevented by antipsychotic drugs and an acetylcholinesterase inhibitor. *Neuropsychopharmacol.* (32). 989–999.
- Barak, S., Weiner, I., 2009. Towards an animal model of an antipsychotic drug-resistant cognitive impairment in schizophrenia: scopolamine induces abnormally persistent latent inhibition, which can be reversed by cognitive enhancers but not by antipsychotic drugs. *The International Journal of Neuropsychopharmacology.* (12) 227–241.

- Barak, S., Weiner, I., 2010. Dissociating scopolamine-induced disrupted and persistent latent inhibition: stage-dependent effects of glycine and physostigmine. *Psychopharmacol.* 209,175–184.
- Barch, D. M., Berman, M. G., Engle, R., Jones, J. H., Jonides, J., Macdonald, 3rd A., et al., 2009a. CNTRICS final task selection: working memory. *Schizophrenia Bull.* 35,36–52.
- Barch, D. M., Braver, T. S., Carter, C. S., Poldrack, R. A., Robbins, T. W., 2009b. CNTRICS final task selection: executive control. *Schizophrenia Bull.* (35) 115–35.
- Barch, D. M., Carter, C. S., 2008. Measurement issues in the use of cognitive neuroscience tasks in drug development for impaired cognition in schizophrenia: a report of the second consensus building conference of the CNTRICS initiative. *Schizophrenia Bull.* (34) 613–8.
- Barch, D. M., Carter, C. S., Arnsten, A., Buchanan, R. W., Cohen, J. D., Geyer, M., et al., 2008c. Selecting paradigms from cognitive neuroscience for translation into use in clinical trials: proceedings of the third CNTRICS meeting. *Schizophrenia Bull.* (35). 109–14.
- Baruch, I., Hemsley, D. R., Gray, J. A., 1988a. Differential performance of acute and chronic schizophrenics in a latent inhibition task. *Journal of Nervous & Mental Diseases*, (176). 598–606.
- Barnes P., Staal V., Muir, J., Good, M. A., 2006. 17-beta estradiol administration attenuates deficits in sustained and divided attention in young ovariectomized rats and aged acyclic female rats. *Behav. Neurosci.* (120). 1225–1234.
- Becker JB, Beer ME (1986). The influence of estrogen on nigrostriatal dopamine activity: behavioral and neurochemical evidence for both pre- and postsynaptic components. *Behav. Brain Res.* 19, 27–33.
- Becker, J. B., Rudick, C. N., 1999. Rapid effects of estrogen or progesterone on the amphetamine-induced increase in striatal dopamine are enhanced by estrogen priming: a microdialysis study. *Pharmacol Biochem Behav* (64). 53–57.
- Bedard, P., Boucher, R., Di Paolo, T., Labrie, F., 1983. Biphasic effect of estradiol and domperidone on lingual dyskinesia in monkeys. *Exp. Neurol.* 82. 172–182.
- Bedard, P. J., Malouin F., Dipaolo, T., Labrie, F., 1982. Estradiol, TRH and striatal dopaminergic mechanisms. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 6, 555–561.
- Bennet, C. H., Wills, S. J., Oakeshott, S. M., Mackintosh, N. J., 2000. Is the context specificity of latent inhibition a sufficient explanation of learned irrelevance?. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology.* (53 B). 239, 253.
- Bernstein, H. G., Bogerts, B., & Keilhoff, G., 2005. The many faces of nitric oxide in schizophrenia. A review. *Schizophr. Res.* (78). 69–86.
- Bernstein, I. L., Borson, S., 1986. Learned food aversions: a component of anorexia syndromes. *Psychological Review.* (93.) 462-472.
- Biton, B., Bergis, O. E., Galli, F., et al., 2007. SSR180711, a novel selective alpha7 nicotinic receptor partial agonist: (1) binding and functional profile. *Neuropsychopharmacol.* (32). 1–16.
- Björkstrand, P., 1990. Effects of conditioned stimulus preexposure on human electrodermal conditioning to fear-relevant and fear-irrelevant stimuli. *Biological Psychology.* (30). 35-50.
- Black, M. D., Selk, D. E., Hitchcock, J. M., Wettstein, J. G., Sorensen, S. M., 1999. On the effect of neonatal nitric oxide synthase inhibition in rats: a potential neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropharmacol.* (38). 1299–1306.
- Black, M. D., Simmonds, J., Senyah, Y., y Wettstein, J. G. (2002). Neonatal nitric oxide synthase inhibition: social interaction deficits in adulthood and reversal by antipsychotic drugs. *Neuropharmacol.* 42, 414–420.

- Black, M. D., Varty, G. B., Arad, M., et al., 2009. Procognitive and antipsychotic efficacy of glycine transport 1 inhibitors (GlyT1) in acute and neurodevelopmental models of schizophrenia: latent inhibition studies in the rat. *Psychopharmacol. (Berl.)*, (202). 385–396.
- Bleuler M., 1911. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. NewYork: International Universities Press.
- Bouton, M. E., 1991. Context and retrieval in extinction and in other examples of interference in simple associative learning. In L. W. Dachowski and C. F. Flaherty (Eds.), *Current Topics in Animal Learning: Brain, Emotion, and Cognition*. Hillsdale, NJ: Erlbaum, pp. 25–53.
- Bouton, M.E., 1993. Context, time, and memory retrieval in the interference paradigms of pavlovian learning. *Psychol. Bull.* 114(1), 80-80-99.
- Bouton, M. E., 1994. Context, ambiguity, and classical conditioning. *Current Directions in Psychol. Sci.* (3). 49–53.
- Braunstein-Bercovitz, H., Lubow, R.E., 1998. Latent inhibition as a function of modulation of attention to the preexposed irrelevant stimulus. *Learning and Motivation*, (29). 261-279.
- Breier, A., Berg, P. H., 1999. The psychosis of schizophrenia: prevalence, response to atypical antipsychotics, and prediction of outcome. *Biological Psychiatry*. (46) 361–364.
- Breier, A., Su, T. P., Saunders, R., et al., 1997. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. (94). 2569–2574.
- Broersen, L. M., Feldon, J., y Weiner, I., 1999. Dissociative effects of apomorphine infusions into the medial prefrontal cortex of rats on latent inhibition, prepulse inhibition and amphetamine-induced locomotion. *Neuroscience* (94). 39–46.
- Bueno, M. L., 2003. *Estudio de la Inhibición Latente en el Condicionamiento Pavloviano Apetitivo y su Sensibilidad a la Intoxicación por Pesticidas*. Tesis Doc. Psi. Univ. de Almería. Dep. Neuroc. y C. de la Salud. 263 p.
- Burish, T. G., Carey, M. P., 1986. Conditioned aversive responses in chemotherapy patients: Theoretical and developmental analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*(54) 593-600.
- Cannon, D.S., Best, M. R., Batson, J.D., Feldman, M., 1983. Taste familiarity and apomorphine-induced taste aversion in humans. *Behaviour Research and Therapy*. (21). 669-673.
- Carlsson, A., Waters, N., Carlsson, M. L., 1999. Neurotransmitter interactions in schizophrenia – therapeutic implications. *Biological Psychiatry* (46) 1388–1395.
- Carter, C. S., Barch, D.M., Buchanan, R. W., Bullmore, E., Krystal, J. H., Cohen, J., et al., 2008. Identifying cognitive mechanisms targeted for treatment development in schizophrenia: an overview of the first meeting of the Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia Initiative. *Biological Psychiatry*, (64) 4-10.
- Carter, C. S., Barch, D. M, Gur, R., Pinkham, A., Ochsner, K., 2009. CNTRICS final task selection: social cognitive and affective neuroscience-based measures. *Schizophrenia Bull.* 35, 153–62.
- Chagas-Martinich, L., Carey, R. J., y Carrera, M. P., 2007. 7-OH-DPAT effects on latent inhibition: low dose facilitation but high dose blockade: Implications for dopamine receptor involvement in attentional processes. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, (86) 441–448.
- Chang, T., Meyer, U., Feldon, J., Yee, B. K., 2007. Disruption of the US preexposure effect and latent inhibition in two-way active avoidance by systemic amphetamine in C57BL/6 mice. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 191, 211–221.

- Chen, K. C., Baxter, M. G., Rodefer, J. S., 2004. Central blockade of muscarinic cholinergic receptors disrupts affective and attentional set-shifting. *The European Journal of Neuroscience*, (20) 1081–1088.
- Chiodo LA, Caggiula AR, Saller CF (1979). Estrogen increases both spiperone-induced catalepsy and brain levels of [3H]spiperone in the rat. *Brain Res.* 172, 360–366.
- Clarke, L. A., Cassidy, C. W., Catalano, G., Catalano, M. C., Carroll, K.M., 2004. Psychosis induced by smoking cessation clinic administered anticholinergic overload. *Annals of Clinical Psychiatry* 16, 171–175.
- Cohen, E., Sereni, N., Kaplan, O., Weizman, A., Kikinzon, L., Weiner, I., Lubow, R. E., 2004. The relation between latent inhibition and symptom-types in young schizophrenics. *Behavioural Brain Research*, 149(2), 113-122.
- Coutureau, E., Blundell, P. J., Dillcross, S., 2001. Basolateral amygdala lesions disrupt latent inhibition in rats. *Brain Research Bulletin*, 56, 49-53.
- Csernansky, J. G., Martin, M., Shah, R., et al. 2005. Cholinesterase inhibitors ameliorate behavioral deficits induced by MK-801 in mice. *Neuropsychopharmacol.* 30, 2135–2143.
- Dall'Olio, R., Gandolfi, O., 1993. The NMDA positive modulator D-cycloserine potentiates the neuroleptic activity of D1 and D2 dopamine receptor blockers in the rat. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 110, 165–168.
- Daniel, J. M., Bohacek, J., 2010. The critical period hypothesis of estrogen effects on cognition: insights from basic research. *Biochim Biophys Acta* (e pub ahead of print).
- Dao-Castellana, M. H., Paillere-Martinot, M. L., Hantraye, P., et al., 1997. Presynaptic dopaminergic function in the striatum of schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 23, 167–174.
- Daza, M. T., López, G., Álvarez, R., 2002. Procedimientos experimentales en el estudio de la inhibición latente en humanos. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy.* 2, 1, 75-99.
- De la Casa, L. G., Márquez, R., Lubow, R. E., 2009. Super-latent inhibition of conditioned taste preference with a long retention interval. *Learning and Motivation* 40, 329–342.
- De la Casa, L. G., Lubow, R. E., 1995. Latent inhibition in conditioned taste aversion: the roles of the amount of fluid ingested during preexposure. *Neurobiology of Learning and Memory*, 64, 125-132.
- De la Casa, L. G., Lubow, R. E., 2000. Super-latent inhibition with delayed conditioned taste aversion testing. *Anim. Learn. Behav.*, 28, 389-399.
- De la Casa, L. G., Ruiz, G. R., Lubow, R. E., 1993. Amphetamine-produced attenuation of latent inhibition is modulated by stimulus preexposure duration: implications for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 33, 707-711.
- De la Casa, L.G., Traverso Arcos, L.M., Márquez, R., 2010. Effect of a retention interval between pre-exposure and conditioning on latent inhibition in humans using a blink conditioning procedure. *Psicothema*, 22(4), 708-708-714.
- De Levie, A., Weiner, I., 2007a. Behavioral and pharmacological changes after neonatal nitric oxide inhibition: a model of negative symptoms. *European Neuropsychopharmacology*, 17(supp 4), S262.
- De Levie, A., Weiner, I., 2007b. Perseverative behavior after neonatal nitric oxide blockade is alleviated following enhanced NMDA but not DA function. *European Neuropsychopharmacology*, 17(supp 1), S60.
- Depoortere, R., Dargazanli, G., Estenne-Bouhtou, G., et al., 2005. Neurochemical, electrophysiological and pharmacological profiles of the selective inhibitor of the glycine transporter-1 SSR504734, a potential new type of antipsychotic. *Neuropsychopharmacol.* 30, 1963–1985.

- De Ryck, M., Hruska, R. E., Silbergeld, E. K., 1982. Estrogen and haloperidol-induced versus handling-related catalepsy in male rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 17: 1027–1035.
- Dickinson, A., Burke, J., 1996. Within-compound associations mediate the retrospective reevaluation of causality judgments. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 49B, 60–80.
- Di Paolo, T., Carmichael, R., Labrie, F., Raynaud, J. P., 1979. Effects of estrogens on the characteristics of [3H]spiroperidol and [3H]RU24213 binding in rat anterior pituitary gland and brain. *Mol. Cell. Endocrinol.* 16: 99–112.
- Escobar, M., Arcediano, F., Miller, R. R., 2003. Latent inhibition in human adults without masking. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 29, 1028–1040.
- Escobar, M., Oberling, P., Miller, R. R., 2002. Associative deficit accounts of disrupted latent inhibition and blocking in schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 203–216.
- Evans, L. H., Gray, N. S., Snowden, R. J., 2007. A new continuous within participants latent inhibition task: examining associations with schizotypy dimensions, smoking status and gender. *Biological Psychology*, 74, 365–373.
- Feldon, J., Shofel, A., Weiner, I., 1991. Latent inhibition is unaffected by direct dopamine agonists. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 38, 309–314.
- Feldon, J., Weiner, I., 1991. The latent inhibition model of schizophrenic attention disorder. Haloperidol and sulpiride enhance rats' ability to ignore irrelevant stimuli. *Biological Psychiatry*, 29, 635–646.
- Fenton W. S., Stover, E. L., Insel, T. R., 2003. Breaking the log-jam in treatment development for cognition in schizophrenia: NIMH perspective. *Psychopharmacol. (Berl)*, 169:365–6.
- Frick, K. M., 2009. Estrogens and age-related memory decline in rodents: what have we learned and where do we go from here? *Horm Behav* 55: 2–23.
- Gaisler-Salomon, I., Diamant, L., Rubin, C., Weiner, I., 2008. Abnormally persistent latent inhibition induced by MK801 is reversed by risperidone and by positive modulators of NMDA receptor function: differential efficacy depending on the stage of the task at which they are administered. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 196, 255–267.
- Gaisler-Salomon, I., Weiner, I., 2003. Systemic administration of MK-801 produces an abnormally persistent latent inhibition which is reversed by clozapine but not haloperidol. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 166, 333–342.
- Gal, G., Barnea, Y., Biran, L., Mendlovic, S., Gedi, T., Halavy, M., Feldon, J., Fenning, S., Levkovitz, Y. et al., 2009. Enhancement of latent inhibition in patients with chronic schizophrenia. *Behav. Brain Res.* 197, 1–8.
- García, J., Hankins, W. G., 1977. On the origin of food aversión paradigms. En L. Barker, M. Domjan y M. Best Eds, *learning mechanism in food selection*. Waco, Texas: Baylor University Press.
- Ginton, A., Urca, G., Lubow, R.E., 1975. The effects of preexposure to a nonattended stimulus on subsequent learning: Latent inhibition in adults. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 5, 5-8.
- Gjerde, P. F., 1983. Attentional capacity dysfunction and arousal in schizophrenia. *Psicol. Bull.* 93, 1, 57–72.
- Goff, D. C., Tsai, G., Manoach, D. S., Coyle, J. T., 1995. Dose-finding trial of D-cycloserine added to neuroleptics for negative symptoms in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 152, 1213–1215.
- Gogos, A., Nathan, P. J., Guille, V., Croft, R. J., van den Buuse, M., 2006. Estrogen prevents 5-HT1A receptor-induced disruptions of prepulse inhibition in healthy women. *Neuropsychopharmacol.* 31, 885–889.

- Gopel, C., Laufer, C., Marcus, A., 2002. Three cases of angel's trumpet tea induced psychosis in adolescent substance abusers. *Nordic Journal of Psychiatry*, 56, 49–52.
- Gordon JH, Diamond BI (1981). Antagonism of dopamine supersensitivity by estrogen: neurochemical studies in an animal model of tardive dyskinesia. *Biol. Psychiatry*, 16, 365–371.
- Gormezano, I., 1966. Classical conditioning. En J.B. Sidowski Ed.. *Experimental methods and instrumentation in psychology*. New York: McGraw-Hill.
- Gosselin, G., Oberling, P., Di Scala, G., 1996. Antagonism of amphetamine-induced disruption of latent inhibition by the atypical antipsychotic olanzapine in rats. *Behav. Pharmacol.* 7, 820–826.
- Goto, Y., Grace, A. A., 2007. The dopamine system and the pathophysiology of schizophrenia: a basic science perspective. *International Review of Neurobiology*. 78C, 41–68.
- Gracey, D. J., Bell, R., King, D. J., 2002. Differential effects of the CCKA receptor ligands PD-140,548 and A-71623 on latent inhibition in the rat. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 26, 497–504.
- Granacher, R. P., Baldessarini, R. J., 1975. Physostigmine. Its use in acute anticholinergic syndrome with antidepressant and antiparkinson drugs. *Archives of General Psychiatry*, 32, 375–380.
- Gray, J. A., 1998. Integrating schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* 24, 249–266.
- Gray, J.A., Feldon, J., Rawlins, J. N. P., Hemsley, D.R., Smith A.D., 1991. The neuropsychology of schizophrenia. *Behav. Brain Sci.*, 14, 1-84.
- Gray, N.S., Hemsley, D.R., Gray, J.A., 1992a.. Abolition of latent inhibition in acute, but not chronic, schizophrenics. *Neurology, Psychiatry, and Brain Research*. 1, 83-89.
- Gray, J. A., Moran, P. M., Grigoryan, G., et al. (1997). Latent inhibition: the nucleus accumbens connection revisited. *Behav. Brain Res.* 88, 27–34.
- Gray, N.S., Pickering, A. D., Hemsley, D.R., Dawling, S., Gray, J.A., 1992. Abolition of latent inhibition by a single 5 mg dose of d-amphetamine in man *Psychopharmacol.* 107(2-3), 425-425-430.
- Gray, N. S., Pilowsky, L. S. L., Gray, J. A., Kerwin, R. W., 1995. Latent inhibition in drug naive schizophrenics: Relationship to duration of illness and dopamine D2 binding using SPET. *Schizophr. Res.* 17(1), 95-95-107.
- Gray, N. S., Snowden, R. J., 2005. The relevance of irrelevance to schizophrenia. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 29, 989-999.
- Green, M. F., 1996. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am. J. Psychiatry*, 153:321–30.
- Guillin, O., Abi-Dargham, A., Laruelle, M., 2007. Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *International Review of Neurobiology*, 78, 1–39.
- Hafner, H., 2003. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 28(Suppl 2): 17–54.
- Hajos, M., 2006. Targeting information-processing deficit in schizophrenia: a novel approach to psychotherapeutic drug discovery. *Trends Pharmacol. Sci.* 27, 7, 391–8.
- Harkavy-Friedman, J. M., Nelson, A. E., 1997. Assessment and intervention for the suicidal patient with schizophrenia. *Psychiatric Quarterly*. 4; 361- 375.
- Harsing, L. G., Jr., Gacsalyi, I., Szabo, G., et al., 2003. The glycine transporter-1 inhibitors NFPS and Org 24461: a pharmacological study. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 74, 811–825.
- Harvey, P. D., Rabinowitz, J., Eerdeken, M., Davidson, M., 2005. Treatment of cognitive impairment in early psychosis: a comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial. *Am. J. Psychiatry* 162, 1888–1895.

- Hashimoto, K., Koike, K., Shimizu, E., Iyo, M., 2005. Alpha7 nicotinic receptor agonists as potential therapeutic drugs for schizophrenia. *Current Medicinal Chemistry Central Nervous System Agents*, 5, 171.
- Hasselmo, M. E., McGaughy, J., 2004. High acetylcholine levels set circuit dynamics for attention and encoding and low acetylcholine levels set dynamics for consolidation. *Progress in Brain Research*, 145, 207–231.
- Hietala, J., Syvalahti, E., Vilkmann, H., et al., 1999. Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-naive schizophrenia. *Schizophr. Res* 35, 41–50.
- Hocaglu, C., Babuc, Z. T., 2009. Suicidal ideation in patients with schizophrenia. *Israel Journal of Psychiatry Related Sciences*, 46, 3, 195–203.
- Hohnadel, E., Bouchard, K., Terry, A. V., Jr., 2007. Galantamine and donepezil attenuate pharmacologically induced deficits in prepulse inhibition in rats. *Neuropharmacol.* 52, 542–551.
- Honey, R. C., Hall, G. G., 1989. Attenuation of latent inhibition after compound pre-exposure: Associative and perceptual explanations. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. B, Comparative and Physiological Psychology*, 41(4), 355-355-368.
- Hulstijn, W., 1978. The orienting reaction during human eyelid conditioning following preconditioning to the CS. *Psychological Research*, 40, 77-88.
- Javitt, D. C., 2002. Glycine modulators in schizophrenia. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 3, 1067–1072.
- Javitt, D. C., 2008. Glycine transport inhibitors and the treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiat.* 63, 6–8.
- Javitt, D. C., Sershen, H., Hashim, A., Lajtha, A., 1997. Reversal of phencyclidine-induced hyperactivity by glycine and the glycine uptake inhibitor glycyldodecylamide. *Neuropsychopharmacol.* 17, 202–204.
- Javitt, D. C., Zukin, S. R., 1991. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 148, 1301–1308.
- Jentsch, J. D., Roth, R. H., 1999. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol.* 20, 201–225.
- Jones, C. K., Eberle, E. L., Shaw, D. B., McKinzie, D. L., Shannon, H. E., 2005. Pharmacologic interactions between the muscarinic cholinergic and dopaminergic systems in the modulation of prepulse inhibition in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 312, 1055–1063.
- Jones, C. K., Shannon, H. E., 2000. Muscarinic cholinergic modulation of prepulse inhibition of the acoustic startle reflex. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 294, 1017–1023.
- Joseph, M. H., Peters, S. L., Moran, P.M., et al., 2000. Modulation of latent inhibition in the rat by altered dopamine transmission in the nucleus accumbens at the time of conditioning. *Neuroscience*, 101, 921–930.
- Kane, J. M., 1995. Current problems with the pharmacotherapy of schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology*. 18, S154–S161.
- Kapur S., 2003. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 160, 1, 13–23.
- Karan, R. S., Ravishankar, P., Pandhi, P., 2000. Effect of muscarinic receptor agonists on animal models of psychosis. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 22, 169–172.
- Kathmann, N., von Recum, S., Haag, C., y Engel, R. R., 2000. Electrophysiological evidence for reduced latent inhibition in schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 45, 103–114.

- Kato, K., Shishido, T., Ono, M., et al., 2001. Glycine reduces novelty- and methamphetamine-induced locomotor activity in neonatal ventral hippocampal damaged rats. *Neuropsychopharmacol.* 24, 330–332.
- Killcross, A. S., Dickinson, A., Robbins, T. W., 1994a. Amphetamine-induced disruptions of latent inhibition are reinforcer mediated: Implications for animal models of schizophrenic attentional dysfunction. *Psychopharmacol.* 115(1-2), 185-185-195.
- Killcross, A. S., Dickinson, A., Robbins, T. W., 1994b. Effects of the neuroleptic alpha-flupenthixol on latent inhibition in aversively- and appetitively-motivated paradigms: Evidence for dopamine-reinforcer interactions. *Psychopharmacol.* 115(1-2), 196-196-205.
- Killcross, A. S., Robbins, T.W., 1993. Differential effects of intra-accumbens and systemic amphetamine on latent inhibition using an on-baseline, within-subject conditioned suppression paradigm. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 110, 479–489.
- Kinon, B. J., & Lieberman, J. A., 1996. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 124, 2–34.
- Kitamura N, Araya R, Kudoh M, Kishida H, Kimura T, Murayama M et al., 2009. Beneficial effects of estrogen in a mouse model of cerebrovascular insufficiency. *PLoS. (1) 4*, e5159.
- Kline, L., Decena, E., Hitzemann, R., McCaughran, J. Jr., 1998. Acoustic startle, prepulse inhibition, locomotion, and latent inhibition in the neuroleptic-responsive (NR) and neuroleptic-nonresponsive (NNR) lines of mice. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 139, 322–331.
- Klosterhalfen, S., Klosterhalfen, W., 1985. Conditioned taste aversion and traditional learning. *Psychological Research*, 47, 71-94.
- Knapman, A., Heinzmann, J. M., Holsboer, F., Landgraf, R., Touma, C., 2010. Modeling psychotic and cognitive symptoms of affective disorders: Disrupted latent inhibition and reversal learning deficits in highly stress reactive mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 94, 145–152.
- Korhonen S, Saarijarvi S, Aito M (1995). Successful estradiol treatment of psychotic symptoms in the premenstrual phase: a case report. *Acta Psychiatr. Scand.* 92, 237–238.
- Krystal, J. H., D'Souza, D. C., Mathalon, D., et al., 2003. NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 169, 215–233.
- Kulkarni, J., 2009. Oestrogen: a new treatment approach for schizophrenia? *Med. J Aust.* 190, S37–S38.
- Kulkarni, J., de Castella, A., Smith, D., Taffe, J., Keks, N., Copolov, D., 1996. A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. *Schizophr. Res.* 20: 247–252.
- Kulkarni, J., Gurvich, C., Gilbert, H., Mehmedbegovic, F., Mu, L., Marston, N., et al., 2008b. Hormone modulation: a novel therapeutic approach for women with severe mental illness. *Aust N. Z. J. Psychiatry.* 42, 83–88.
- Kulkarni, J., Riedel, A., de Castella, A. R., Fitzgerald, P. B., Rolfe, T. J., Taffe, J., et al 2001. Estrogen: a potential treatment for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 48, 137–144.
- Kumari, V., Ettinger, U., 2010. Latent inhibition in schizophrenia and schizotypy: a review of empirical literature. En: Lubow, R. E., Weiner, I., eds. 2010. *Latent Inhibition: Cognition, Neuroscience and Applications to Schizophrenia*. Cambridge University Press. Pp. 419-446.
- Labrie, V., Lipina, T., & Roder, J. C., 2008. Mice with reduced NMDA receptor glycine affinity model some of the negative and cognitive symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacol. (Berl.)*. 200, 217–230.

- Lahti, A. C., Koffel, B., LaPorte, D., Tamminga, C. A., 1995. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol.* 13, 9–19.
- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Gil, R., Kegeles, L., Innis, R., 1999. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biological Psychiatry*, 46, 56–72.
- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., van Dyck, C. H., et al., 1996. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93, 9235–9240.
- Le Pelley, M. E., Schmidt-Hansen, M., 2010. Latent inhibition and learned irrelevance in human contingency learning. En: Lubow, R. E., Weiner, I., eds. 2010. *Latent Inhibition: Cognition, Neuroscience and Applications to Schizophrenia*. Cambridge University Press. Pp. 94-113.
- Levin, E. D., Bettegowda, C., Blosser, J., Gordon, J., 1999. AR-R17779, an alpha7 nicotinic agonist, improves learning and memory in rats. *Behav.Pharmacol.* 10, 675–680.
- Leysen, J. E., Janssen, P.M., Schotte, A., Luyten, W. H., Megens, A. A., 1993. Interaction of antipsychotic drugs with neurotransmitter receptor sites in vitro and in vivo in relation to pharmacological and clinical effects: role of 5HT2 receptors. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 112(1 Suppl), S40–54.
- Lipina, T., Labrie, V., Weiner, I., Roder, J., 2005. Modulators of the glycine site on NMDA receptors, D-serine and ALX 5407, display similar beneficial effects to clozapine in mouse models of schizophrenia. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 179, 54–67.
- Lipp, O.V., Siddle, D.A.T., Vaitl, D., 1992. Latent inhibition in humans: single-cue conditioning revisited. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 18, 115-125.
- Lubow, R. E., 1973. Latent inhibition. *Psychological Bulletin*, 79, 398–407.
- Lubow, R. E., 1989. *Latent Inhibition and Conditioned Attention Theory*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Lubow, R.E., 1997. Latent inhibition as a measure of learned inattention: some problems and solutions. *Behav. Brain Res.* 88, 75-83.
- Lubow, R. E., 2005. The construct validity of the animal-latent inhibition model of selective attention deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* 31, 139–153.
- Lubow, R. E., Gewirtz, J. C., 1995. Latent inhibition in humans: data, theory, and implications for schizophrenia, *Psychological Bulletin*, 117, 87–103.
- Lubow, R.E., Kaplan, O., 1997. Visual research as a function of type of prior experience with target and distractor. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 23, 14-24.
- Lubow, R. E., Kaplan, O., Abramovich, P., Rudnick, A., Laor, N., 2000. Visual search in schizophrenia: latent inhibition and novel pop-out effects. *Schizophr. Res.*, 45, 145-156.
- Lubow, R. E., Moore, A. U., 1959. Latent inhibition: the effect of non-reinforced preexposure to the conditioned stimulus. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 52, 415–419.
- Lubow, R. E., Weiner, I., eds. 2010. *Latent Inhibition: Cognition, Neuroscience and Applications to Schizophrenia*. Cambridge University Press.
- Luck, S. J., Gold, J. M., 2008. The construct of attention in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64, 1, 34–9.
- Malhotra, A. K., Adler, C.M., Kennison, S. D., et al., 1997. Clozapine blunts N-methyl-D-aspartate antagonist-induced psychosis: a study with ketamine. *Biological Psychiatry*, 42, 664–668.

- Malhotra, A. K., Pinals, D. A., Adler, C.M., et al., 1997. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neurolepticfree schizophrenics. *Neuropsychopharmacol.* 17, 141–150.
- Marder, S. R., 2006a. Drug initiatives to improve cognitive function. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67 (Suppl. 9), 31–5 discussion 36–42.
- Marder, S. R., 2006b. The NIMH-MATRICES project for developing cognition-enhancing agents for schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neurosciences*, 8, 109–13.
- Marder, S. R., Fenton W., 2004. Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia: NIMH MATRICES initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 72, 5–9.
- Masson, S., Avanzi, V., Troncoso, A. C., Brandao, M. L., 2003. Effects of apomorphine and clozapine on conditioned freezing and latent inhibition. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27, 935–943.
- Mastroianni, J., Rosse, R. B., Deutsch, S. I., 2004. Anabasine, a selective nicotinic acetylcholine receptor agonist, antagonizes MK-801-elicited mouse popping behavior, an animal model of schizophrenia. *Behav. Brain Res.* 153, 419–422.
- Mathur, A., Shandarin, A., LaViolette, S. R., Parker, J., Yeomans, J. S., 1997. Locomotion and stereotypy induced by scopolamine: contributions of muscarinic receptors near the pedunculopontine tegmental nucleus. *Brain Research*, 775, 144–155.
- McGhie A., Chapman, J., 1961. Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *British Journal of Medical Psychology*, 34, 103–16.
- McLaren, I. P. L., Mackintosh, N. J., 2000. An elemental model of associative learning: I. latent inhibition and perceptual learning. *Learning & Behavior*, 28(3), 211-211-246.
- McLaurin, W. A., Farley, J. A., Scauborough, B. B., 1963). Inhibitory effects of pre-irradiation saccharin habituation on conditioned avoidance behaviour. *Radiation Research*, 18, 473-478.
- Mellgren, R. L., Hunsicker, J.P., Dyck, D. G., 1975. Conditions of preexposure and passive avoidance behavior in rats. *Animal Learning and Behavior*, 3, 147-151.
- Meltzer, H. Y., Nash, J. F., 1991. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. *Pharmacological Reviews*, 43, 587–604.
- Meltzer, H. Y., Sumiyoshi, T., 2003). Atypical antipsychotic drugs improve cognition in schizophrenia. *Biol. Psychiat.*, 53, 265–267; author reply 267–268.
- Miyamoto, S., Duncan, G. E., Marx, C. E., Lieberman, J. A., 2005. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry*, 10, 79–104.
- Moller, H. J., 2003. Management of the negative symptoms of schizophrenia: New treatment options. *CNS Drugs*, 17, 793–823.
- Moran, P. M., Fischer, T. R., Hitchcock, J. M., Moser, P. C., 1996. Effects of clozapine on latent inhibition in the rat. *Behavioural Pharmacology*, 7, 42–48.
- Mortimer, A. M., 2007. Relationship between estrogen and schizophrenia. *Expert. Rev. Neurother.* 7, 45–55.
- Nelson, J. B., Sanjuan, M. C., 2006. A context-specific latent inhibition effect in a human conditioned suppression task. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 59, 1003–1020.
- Nicoletti, F., Ferrara, N., Patti, F., Viglianesi, M., Rampello, L., Bianchi, A., et al., 1983. Influence of sex steroids and prolactin on haloperidol-induced catalepsy. *Brain. Res.* 279, 352–358.

- Nogue, S., Sanz, P., Munne, P., de la Torre, R., 1991. Acute scopolamine poisoning after sniffing adulterated cocaine. *Drug and Alcohol Dependence*, 27, 115–116.
- Norman, C., Cassaday, H. J., 2004. Disruption of latent inhibition to a contextual stimulus with systemic amphetamine. *Neurobiology of Learning and Memory* 82, 61–64
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., Heaton, R. K., 2004. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 72, 29–39.
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., et al., 2008. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *American Journal of Psychiatry*, 165, 203–13.
- Nuechterlein, K. H., Pashler, H. E., Subotnik, K. L., 2006. Translating basic attentional paradigms to schizophrenia research: reconsidering the nature of the deficits. *Development and Psychopathology*, 18, 3, 831–51.
- Ogura, C., Kishimoto, A., Nakao, T., 1976. Clinical effect of L-dopa on schizophrenia. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*, 20, 308–318.
- Ohno, M., Watanabe, S., 1996. D-cycloserine, a glycine site agonist, reverses working memory failure by hippocampal muscarinic receptor blockade in rats. *European Journal of Pharmacology*, 318, 267–271.
- Olinicy, A., Stevens, K. E., 2007. Treating schizophrenia symptoms with an alpha7 nicotinic agonist, from mice to men. *Biochemical Pharmacology*, 74, 1192–1201.
- Packard, M. G., Kohlmaier, J. R., Alexander, G. M., 1996. Posttraining intrahippocampal estradiol injections enhance spatial memory in male rats: interaction with cholinergic systems. *Behav. Neurosci.* 110, 626–632.
- Palermo-Neto, J, Dorce, V. A., 1990. Influences of estrogen and/or progesterone on some dopamine related behavior in rats. *Gen. Pharmacol.* 21: 83–87.
- Palsson, E., Klamer, D., Wass, C., et al., 2005. The effects of phencyclidine on latent inhibition in taste aversion conditioning: differential effects of preexposure and conditioning. *Behav Brain Res.* 157, 139–146.
- Pearce, J. M. J., Hall, G., 1980. A model for pavlovian learning: Variations in the effectiveness of conditioned but not of unconditioned stimuli. *Psychological Review*, 87(6), 532-532-552.
- Perlman, W. R., Tomaskovic-Crook, E., Montague, D. M., Webster, M. J., Rubinow, D. R., Kleinman, J. E. et al, 2005. Alteration in estrogen receptor alpha mRNA levels in frontal cortex and hippocampus of patients with major mental illness. *Biol. Psychiatry* 58, 812–824.
- Perlman, W. R., Webster, M. J., Kleinman, J. E., Weickert, C. S., 2004. Reduced glucocorticoid and estrogen receptor alpha messenger ribonucleic acid levels in the amygdala of patients with major mental illness. *Biol. Psychiatry* 56, 844–852.
- Perlmutter, L.C., 1966. Effects of CS manipulations on the conditioned eyelid response: Compounding, generalization, the inter-CS-interval, and preexposure. *Psychonomic Monographic Supplement*, 1, 271-286.
- Perry, P. J., Wilding, D. C., Juhl, R. P., 1978. Anticholinergic psychosis. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 35, 725–728.
- Pichat, P., Bergis, O. E., Terranova, J. P., et al., 2007. SSR180711, a novel selective alpha7 nicotinic receptor partial agonist: (II) efficacy in experimental models predictive of activity against cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol.* 32, 17–34.

- Pratt, A., Lazar, R. M., Penman, D., Holland, J. C., 1984. Psychological parameters of chemotherapy induced conditioned nausea and vomiting: A review. *Cancer Nursing*, 7, 483-490.
- Quintero, E., Díaz, E., Vargas, J. P., Schmajuk, N., López, J.C., De la Casa, L.G., 2011. Effects of context novelty vs. familiarity on latent inhibition with a conditioned taste aversion procedure. *Behavioural Processes*, 86(2), 242-242-249.
- Ragland, J. D., Cools, R., Frank, M., Pizzagalli, D. A., Preston, A., Ranganath, C., et al., 2009. CNTRICS final task selection: long-term memory. *Schizophrenia Bull.* 35, 197–212.
- Ragozzino, M. E., Jih, J., Tzavos, A., 2002. Involvement of the dorsomedial striatum in behavioral flexibility: role of muscarinic cholinergic receptors. *Brain Research*, 953, 205–214.
- Rasche, C., Mazas, O., Vaiva, G., Tournant, M., Raybouis, O., Goudemand, Thomas, P., 2001. Clinical features of latent inhibition in schizophrenia. *Schizophr Res.* 51, 149–161.
- Rezvani, A. H., Levin, E. D., 2003. Nicotinic-glutamatergic interactions and attentional performance on an operant visual signal detection task in female rats. *European Journal of Pharmacology*, 465, 83–90.
- Riecher-Rossler, A., 2002. Oestrogen effects in schizophrenia and their potential therapeutic implications. *Arch. Womens Ment. Health* 5, 111–118.
- Riecher-Rossler, A., de Geyter, C., 2007. The forthcoming role of treatment with estrogens in mental health. *Swiss Med. Wkly.* 137, 565–572.
- Riecher-Rossler A., Hafner, H., 1993. Schizophrenia and oestrogens. Is there an association? *Eur Arch Psychiatry Clin. Neurosci.* 242: 323–328.
- Riecher-Rossler, A., Hafner, H., Stumbaum, M., Maurer, K., Schmidt, R., 1994. Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr. Bull.* 20, 203–214.
- Robinson, G. B., Port, R. L., E. G., 1993. Latent inhibition of the classically conditioned rabbit nictitating membrane response is unaffected by the NMDA antagonist MK-801. *Psychobiology*, 21, 120–124.
- Rosas, J. M., Bouton, M. E., (1997). Additivity of the effects of retention interval and context change on latent inhibition: Toward resolution of the context forgetting paradox. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 23, 283-294.
- Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L. et al., 2002. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321–333.
- Rozin, P., Kalat, J. W., 1972. Learning as a situation-specific adaptation. En M. E. P. Seligman y J. L. Hager eds., *Biological Boundaries of Learning*. Englewood Cliffs, N. J.: Prentice-Hall. Pp. 98-102.
- Ruob, C., Elsner, J., Weiner, I., Feldon, J., 1997. Amphetamine-induced disruption and haloperidol-induced potentiation of latent inhibition depend on the nature of the stimulus. *Behav. Brain Res.* 88, 35–41.
- Russig, H., Kovacevic, A., Murphy, C. A., Feldon, J., 2003. Haloperidol and clozapine antagonise amphetamine-induced disruption of latent inhibition of conditioned taste aversion. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 170, 263–270.
- Russig, H., Murphy, C. A., Feldon, J., 2002. Clozapine and haloperidol reinstate latent inhibition following its disruption during amphetamine withdrawal. *Neuropsychopharmacol.* 26(6), 765-765-777.
- Salgado, J.V., Vidal, M., Oberling, P., Graeff, F.G., Danion, J.M. y Sandner, G., 2000. Associative learning and latent inhibition in a conditioned suppression paradigm in humans. *Behav. Brain Res.* 117, 53-60.

- Salgado, J.V., Hetem, L.A., Vidal, M., Graeff, F.G., Danion, J.M. y Sandner, G. (2000). Reduction of latent inhibition by D-amphetamine in a conditioned suppression paradigm in humans. *Behav. Brain Res.* 117, 61-67.
- Sanfilippo, M., Wolkin, A., Angrist, B., et al., 1996. Amphetamine and negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 123, 211–214.
- Sarter, M., Bruno, J. P., Givens, B., 2003. Attentional functions of cortical cholinergic inputs: what does it mean for learning and memory? *Neurobiology of Learning and Memory*, 80, 245–256.
- Sarter, M., Nelson, C. L., Bruno, J. P., 2005. Cortical cholinergic transmission and cortical information processing in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 31, 117–138.
- Seeman, M. V., Lang, M., 1990. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr. Bull.* 16, 185–194.
- Segarra, A. C., Agosto-Rivera, J. L., Febo, M., Lugo-Escobar, N., Menéndez-Delmestre, R., Puig-Ramos, A. et al., 2009. Estradiol: a key biological substrate mediating the response to cocaine in female rats. *Horm. Behav.* 58: 33–43.
- Schnur, P., Ksir, C.J., 1969. Latent inhibition in human eyelid conditioning. *Journal of Experimental Psychology*, 80, 388-389.
- Shadach, E., Feldon, J., Weiner, I., 1999. Clozapine-induced potentiation of latent inhibition is due to its action in the conditioning stage: implications for the mechanism of action of antipsychotic drugs. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2, 283–291.
- Shadach, E., Gaisler, I., Schiller, D., Weiner, I., 2000. The latent inhibition model dissociates between clozapine, haloperidol, and ritanserin. *Neuropsychopharmacol.* 23, 151–161.
- Shannon, H. E., Peters, S. C., 1990. A comparison of the effects of cholinergic and dopaminergic agents on scopolamine-induced hyperactivity in mice. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 255, 549–553.
- Shannon, H. E., Rasmussen, K., Bymaster, F. P., et al., 2000. Xanomeline, an M(1)/ M(4) preferring muscarinic cholinergic receptor agonist, produces antipsychotic-like activity in rats and mice. *Schizophr. Res.*, 42, 249–259.
- Sherwin, B. B., Chertkow, H., Schipper, H., Nasreddine, Z., 2009. A randomized controlled trial of estrogen treatment in men with mild cognitive impairment. *Neurobiol. Aging* (e pub ahead of print).
- Schotte, A., Janssen, P. F., Gommeren, W., et al., 1996). Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 124, 57–73.
- Shohamy, D., Allen, M. T., Gluck, M. A., 2000. Dissociating entorhinal and hippocampal involvement in latent inhibition. *Behavioral Neuroscience*, 114, 867-874.
- Siddle, D.A.T., Remington, B., Churchill, M., 1985. Effects of conditioned stimulus preexposure on human electrodermal conditioning. *Biological Psychology*, 20, 113-127.
- Sirvio, J., Ekonsalo, T., Riekkinen, P., Jr., Lahtinen, H., Riekkinen, P., 1992. D-cycloserine, a modulator of the N-methyl-D-aspartate receptor, improves spatial learning in rats treated with muscarinic antagonist. *Neuroscience Letters*, 146, 215–218.
- Soderstrom, I., Strand, M., Ingridsson, A. C., Nasic, S., Olsson, T., 2009. 17beta-estradiol and enriched environment accelerate cognitive recovery after focal brain ischemia. *Eur. J. Neurosci.* 29, 1215–1224.
- Solomon, P. R., Crider, A., Winkelman, J. W., Turi, A., Kamer, R. M., Kaplan, L. J., 1981. Disrupted latent inhibition in the rat with chronic amphetamine or haloperidol-induced supersensitivity: relationship to schizophrenic attention disorder. *Biological Psychiatry* 16, 6, 519–37.

- Soffie, M., Lamberty, Y., 1987. Scopolamine disrupts visual reversal without affecting the first discrimination. *Physiology and Behavior*, 40, 263–265.
- Stefanick, M. L., Anderson, G. L., Margolis, K. L., Hendrix, S. L., Rodabough, R. J., Paskett, E. D., et al, 2006. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 295, 1647–1657
- Stevenson, J. C., 2009. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease revisited. *Menopause Int.* 15, 55–57.
- Swerdlow, N. R., Braff, D. L., Hartston, H., Perry, W., Geyer, M. A., 1996. Latent inhibition in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 20, 91–103.
- Swerdlow, N. R., Stephany, N., Wasserman, L., Talledo, J., Shoemaker, J. y Auerbach, P., 2003. Dopamine agonists disrupt visual latent inhibition in normal males using a within-subject paradigm. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 169, 314–320.
- Swerdlow, N. R., Stephany, N., Wasserman, L. C., et al., 2005. Intact visual latent inhibition in schizophrenia patients in a within-subject paradigm. *Schizophr. Res.*, 72, 169–183.
- Tanii, Y., Nishikawa, T., Hashimoto, A., Takahashi, K., 1994. Stereoselective antagonism by enantiomers of alanine and serine of phencyclidine-induced hyperactivity, stereotypy and ataxia in the rat. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 269, 1040–1048.
- Tenn, C. C., Fletcher, P. J., Kapur, S., 2005a. A putative animal model of the “prodromal” state of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 57, 586–593.
- Tenn, C. C., Kapur, S., y Fletcher, P. J. (2005b). Sensitization to amphetamine, but not phencyclidine, disrupts prepulse inhibition and latent inhibition. *Psychopharmacology (Berl.)*, 180, 366–376.
- Thornton, J. C., Dawe, S., Lee, C., Capstick, C., Corr, P. J., Cotter, P., Frangou, S., Gray, N. S., Russell, M. A., Gray, J. A. et al., 1996. Effects of nicotine and amphetamine on latent inhibition in human subjects. *Psychopharmacology (Berl.)*, 127, 164–173.
- Tinsley, M. R., Quinn, J. J., y Fanselow, M. S., 2004. The role of muscarinic and nicotinic cholinergic neurotransmission in aversive conditioning: comparing pavlovian fear conditioning and inhibitory avoidance. *Learning and Memory*, 11, 35–42.
- Tolman, E. C., Honzik, H. C., (1930). Introduction and removal of reward, and maze performance of rats. *University of California Publications in Psychology*, 257–275.
- Traverso, L. M., 2004. Efectos del MK-801 sobre la Inhibición Latente en la Aversión Condicionada al Sabor. Tesis Dr. Psi. Univ. de Sevilla. Dep. Psi. Exp. 477 p.
- Trimble, K. M., Bell, R., King, D. J., 1997. Enhancement of latent inhibition in the rat by the atypical antipsychotic agent remoxipride. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 56, 809–816.
- Trimble, K. M., Bell, R., King, D. J., 1998. Enhancement of latent inhibition in the rat at a high dose of clozapine. *Journal of Psychopharmacology*, 12, 215–219.
- Trimble, K.M., Bell, R., King, D. J., 2002. Effects of the selective dopamine D(1) antagonists NNC 01–0112 and SCH 39166 on latent inhibition in the rat. *Physiology and Behavior*, 77, 115–123.
- Turgeon, S.M., Auerbach, E. A., Duncan-Smith, M. K., George, J. R., Graves, W.W., 2000. The delayed effects of DTG and MK-801 on latent inhibition in a conditioned taste-aversion paradigm. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 66, 533–539.
- Ukai, M., Okuda, A., Mamiya, T., 2004. Effects of anticholinergic drugs selective for muscarinic receptor subtypes on prepulse inhibition in mice. *European Journal of Pharmacology*, 492, 183–187.
- Vaitl, D., Lipp, O. V., 1997. Latent inhibition and autonomic responses: a psychophysiological approach. *Behav. Brain Res.* 88, 85–93.

- Vaitl, D., Lipp, O., Bauer, U., Schüler, G., Stark, R., Zimmermann, M., Kirsch, P. P., 2002. Latent inhibition and schizophrenia: Pavlovian conditioning of autonomic responses. *Schizophr. Res.* 55(1-2), 147-147-158.
- Viu, E., Zapata, A., Capdevila, J., Skolnick, P., Trullas, R., 2000. Glycine(B) receptor antagonists and partial agonists prevent memory deficits in inhibitory avoidance learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 74, 146–160.
- Wagner, A. R., 1981. SOP: a model of automatic memory processing in animal behavior. In N. E. Spear and R. R. Miller (Eds.), *Information Processing in Animals: Memory Mechanisms*. Hillsdale, NJ: Erlbaum, pp. 5–47.
- Warburton, E. C., Joseph, M. H., Feldon, J., Weiner, I., Gray, J. A., 1994. Antagonism of amphetamine-induced disruption of latent inhibition in rats by haloperidol and ondansetron: implications for a possible antipsychotic action of ondansetron. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 114, 657–664.
- Weickert, C. S., Miranda-Angulo, A. L., Wong, J., Perlman, W. R., Ward, S. E., Radhakrishna V et al., 2008. Variants in the estrogen receptor alpha gene and its mRNA contribute to risk for schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.* 17, 2293–2309.
- Weiner, I., 1990. The neural substrates of latent inhibition. *Psychological Bulletin*, 108, 442–461.
- Weiner, I., 2003. The “two-headed” latent inhibition model of schizophrenia: modeling positive and negative symptoms and their treatment. *Psychopharmacol.* 169, 257–297.
- Weiner, I., Arad, M., 2009. Using the pharmacology of latent inhibition to model domains of pathology in schizophrenia and their treatment. *Behav. Brain Res.* 204, 369–386.
- Weiner, I., Arad, M., 2010. The pharmacology of latent inhibition and its relevance to schizophrenia. En: Lubow, R. E., Weiner, I., eds. 2010. *Latent Inhibition: Cognition, Neuroscience and Applications to Schizophrenia*. Cambridge University Press. Pp. 276-317.
- Weiner, I., Bernasconi, E., Broersen, L. M., y Feldon, J., 1997a. Amphetamine-induced disruption of latent inhibition depends on the nature of the stimulus. *Behavioural Pharmacology*, 8, 442–457.
- Weiner, I., Hairston, I., Shayit, M., Feldman, G., Joel, D., Feldon, J., 1998. Strain differences in latent inhibition. *Psychobiology*, 26, 57-64.
- Weiner, I., Izraeli-Telerant, A., Feldon, J., 1987. Latent inhibition is not affected by acute or chronic administration of 6 mg/kg dl-amphetamine. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 91, 345–351.
- Weiner, I., Joel, D., 2002. Dopamine in schizophrenia: dysfunctional information processing in basal ganglia-thalamocortical split circuits. En G. Di Chiara (Ed.), *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 54/II, Dopamine in the CNS II. Berlin: Springer, pp. 418–472.
- Weiner I, Lubow R. E, Feldon J., 1981. Chronic amphetamine and latent inhibition. *Behav. Brain Res.* 2, 285–6.
- Weiner I, Lubow R. E., Feldon J., 1988. Disruption of latent inhibition by acute administration of low doses of amphetamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* , 30, 4, 871–8.
- Weiner, I., Shadach, E., Tarrasch, R., Kidron, R., Feldon, J., 1996. The latent inhibition model of schizophrenia: further validation using the atypical neuroleptic, clozapine. *Biological Psychiatry*, 40, 834–843.
- Weiner, I., Shofel, A., Feldon, J., 1990). Disruption of latent inhibition by low dose of amphetamine is antagonized by haloperidol and apomorphine. *Journal of Psychopharmacology*, 4, 255.
- Weiner, I., Tarrasch, R., Bernasconi, E., et al., 1997c. Amphetamine-induced disruption of latent inhibition is not reinforcer-mediated. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 56, 817–826.

- Wong, J., Weickert, C. S., 2009. Transcriptional interaction of an estrogen receptor splice variant and ErbB4 suggests convergence in gene susceptibility pathways in schizophrenia. *J. Biol. Chem.* 284, 18824–18832.
- Yogev, H., Sirota, P., Gutman, Y., Yhadar, U., 2004. Latent inhibition and overswitching in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 30, 713–726.
- Young, A. M., Moran, P.M. y Joseph, M. H., 2005. The role of dopamine in conditioning and latent inhibition: what, when, where and how? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29, 6, 963–76.
- Young, J. W., Geyer, M., 2006. The TURNS Preclinical Subcommittee. Cognitive task list and preclinical task survey. <http://www.turns.ucla.edu/preclinical-TURNS-report-2006b.pdf>.
- Young, J. W., Powell, S. B., Risbrough, V., Marston, H. M. Geyer MA., 2009. Using the MATRICS to guide development of a preclinical cognitive test battery for research in schizophrenia. *Pharmacology and Therapeutics*, 122, 150–202.
- Zuckerman, L., Rimmerman, N., Weiner, I., 2003. Latent inhibition in 35-day-old rats is not an “adult” latent inhibition: implications for neurodevelopmental models of schizophrenia. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 169, 298–307.
- Zuckerman, L., Weiner, I., 2005. Maternal immune activation leads to behavioural and pharmacological changes in the adult offspring. *Journal of Psychiatric Research*, 39, 311–323.
- Zalstein-Orda, N., Lubow, R.E., 1995. Context control of negative transfer induced by preexposure to irrelevant stimuli: Latent inhibition in humans. *Learning and Motivation*, 26, 11-28.