

Sustratos neurales de la modulación contextual en el aprendizaje asociativo

A. Molero-Chamizo

SUSTRATOS NEURALES DE LA MODULACIÓN CONTEXTUAL EN EL APRENDIZAJE ASOCIATIVO

Resumen. Introducción y desarrollo. *Las señales contextuales pueden modular la respuesta condicionada en numerosos paradigmas de aprendizaje. Los mecanismos cerebrales necesarios para este efecto contextual sobre el aprendizaje se desconocen. El objetivo de esta revisión es mostrar los aspectos conocidos de la neurobiología del aprendizaje contextual y de la modulación contextual del aprendizaje. Conclusiones. Los resultados sugieren que el hipocampo y la amígdala intervienen diferencialmente en la relación contexto-aprendizaje, dependiendo de los estímulos contextuales y el paradigma comportamental empleados. Otras regiones, como el núcleo accumbens, el estriado y varias áreas corticales, también parecen actuar en ciertas formas de aprendizaje contextual. [REV NEUROL 2008; 47: 83-8]*

Palabras clave. Amígdala. Aprendizaje. Claves contextuales. Ganglios basales. Hipocampo.

INTRODUCCIÓN

Numerosas señales contextuales, tanto físicas como interoceptivas o internas [1,2], pueden influir en el aprendizaje asociativo. El efecto que un cambio de contexto tiene sobre el condicionamiento implica un mecanismo cerebral adicional al de la propia respuesta adquirida. La neurobiología de los efectos contextuales sobre el aprendizaje puede variar en función de las características de las claves contextuales que intervengan y del propio paradigma de aprendizaje empleado. En los siguientes apartados se revisan los sustratos cerebrales propuestos en varias formas de aprendizaje y contexto. De entre ellos destaca la formación hipocampal, la amígdala, el núcleo *accumbens*, el estriado y algunas regiones corticales.

REGIÓN HIPOCAMPAL, CONTEXTO Y APRENDIZAJE

La neurociencia ha aportado valiosa información que revela la participación del sistema hipocampal en el aprendizaje contextual [3-6]. La región concreta implicada en la relación del contexto con el aprendizaje difiere de unos informes a otros, siendo el hipocampo dorsal, el giro dentado y el subículo las áreas de la formación hipocampal más comúnmente citadas.

Los estudios de lesión sugieren que, de un modo u otro, la región hipocampal interviene en, al menos, algunas de las formas de aprendizaje contextual. Aun con todo, no siempre la lesión hipocampal ha afectado a la función del contexto en algunos aprendizajes [7,8]. A partir del modelo de memoria de Hirsh [9], se han propuesto dos estrategias por las cuales un animal podría alcanzar un aprendizaje contextual. Una posible explicación a los resultados contradictorios a veces obtenidos en los estudios de lesión deriva de esta hipótesis: los animales intactos pueden emplear un determinado tipo de estrategia, mientras que los animales lesionados en el hipocampo pueden realizar las ta-

reas contextuales empleando estrategias que no dependen de la función hipocampal [10,11]. Además, el efecto de la lesión puede depender del procedimiento y de las técnicas de lesión empleados, así como de la extensión del daño neural. Por lo común, la aspiración y la lesión electrolítica del hipocampo han afectado en mayor grado al aprendizaje contextual [12] de lo que lo han hecho las lesiones neurotóxicas [10,13]. En cualquiera de los casos, parece existir un acuerdo entre las diversas teorías sobre la complejidad y variedad de los fenómenos que muestran especificidad contextual, y sobre la diversidad de funciones hipocampales cuya alteración podría interferir con dicha especificidad. Esta complejidad hace improbable la participación de un único sistema neural en todos los casos. Así pues, la formación hipocampal podría intervenir en unos procesos, pero no necesariamente en otros [7,14,15].

Holland y Bouton [14] han revisado las múltiples funciones atribuidas al hipocampo en relación con el procesamiento del contexto y con los procesos propuestos por los diversos modelos teóricos para explicar los efectos contextuales sobre el aprendizaje. En este sentido, una de las primeras funciones atribuidas al hipocampo ha sido la de generar representaciones contextuales en forma de combinación configural o de elementos conjuntos [16]. Esta propuesta parece apoyarse en algunos resultados que describen la ausencia de déficit, habitualmente inducidos por lesiones hipocampales, cuando se emplean largas exposiciones al contexto previamente a la intervención quirúrgica [17]. En este caso puede asumirse que la exposición previa ha permitido la formación de la representación del contexto. Sin embargo, esta asunción implica que si los animales con lesión hipocampal no pueden detectar el contexto, la lesión debería interrumpir todo tipo de aprendizaje contextual. Como se verá más adelante, esto último no ocurre.

Por otro lado, en función de las diversas teorías acerca de la posible función del contexto en el aprendizaje, se ha propuesto una gran variedad de funciones hipocampales a la hora de explicar los distintos efectos obtenidos con técnicas de lesión. En primer lugar, el hipocampo podría intervenir en el establecimiento de asociaciones simples entre el contexto y el estímulo incondicionado. En el caso del condicionamiento excitatorio, en el cual se registran respuestas activas, existen datos contrapuestos. La lesión hipocampal en ratas ha deteriorado [18,19], pero también ha dejado intacta [7,10], la adquisición de una respu-

Aceptado tras revisión externa: 26.05.08.

Departamento de Psicología. Área de Psicobiología. Facultad de Ciencias de la Educación. Universidad de Huelva. Huelva, España.

Correspondencia: Dr. Andrés Molero Chamizo. Departamento de Psicología. Área de Psicobiología. Facultad de Ciencias de la Educación. Universidad de Huelva. Campus El Carmen. Avda. Fuerzas Armadas, s/n. E-21007 Huelva. Fax: +34 959 219 201. E-mail: andres.molero@dpsi.uhu.es

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

ta condicionada de miedo o aversión al contexto. Además, en algunos casos se ha informado de un incremento en la respuesta condicionada al contexto en animales con lesión en el hipocampo [20]. Este resultado puede interpretarse como un posible efecto de la lesión sobre el condicionamiento inhibitorio del contexto que, al interrumpirse, favorece el incremento en la respuesta condicionada. Por otra parte, y respecto a la posibilidad de que la asociación contexto-estímulo incondicionado interfiera con –o bloquee– posteriores asociaciones entre otros estímulos condicionados y el estímulo incondicionado, se ha propuesto que el hipocampo es necesario para el efecto de bloqueo. Aunque no todos los resultados son congruentes [21], una gran parte de ellos apoya esta probable función [22-25].

El establecimiento de asociaciones entre el contexto y un estímulo condicionado leve, bajo un patrón similar al descrito en otros procesos peculiares de aprendizaje asociativo –como por ejemplo el precondicionamiento sensorial o condicionamiento de segundo orden–, se ha investigado escasamente en relación con la función hipocampal, excepto en el paradigma de inhibición latente, en el cual la preexposición a un estímulo previamente al condicionamiento interfiere con la posterior asociación a este estímulo. En este caso, se han propuesto funciones hipocampales relacionadas con la detección de novedad [26], cuya integridad podría afectar a la influencia del contexto en el aprendizaje. Por otro lado, también se ha apuntado la posibilidad de que el hipocampo intervenga en el establecimiento de relaciones condicionales en las que el contexto actúa como una señal o un estímulo de referencia, el cual suele denominarse *occasion setter*. En la figura 1 aparece representada la función de un *occasion setter* en la recuperación de un aprendizaje asociativo. Específicamente, se ha implicado a la región hipocampal en estos procesos de ‘señalización’ (*occasion setting*) relacionados con la recuperación de la memoria contextual [27-29]. La naturaleza precisa del proceso contextual mediado por el hipocampo en el aprendizaje asociativo no está clara, si bien una teoría emergente apunta a la posibilidad de que el hipocampo permita al estímulo contextual recuperar la información apropiada de un estímulo condicionado que ha adquirido más de un significado [29]. Esta posible mediación hipocampal en los procesos de recuperación contextual de la información adquirida fue apuntada ya hace décadas por Hirsh [9] en su modelo de memoria, trazando por aquel entonces la noción de la función *occasion setting* de los estímulos contextuales. Existe abundante evidencia experimental que apoya esta propuesta respecto al papel del hipocampo en la representación contextual de la memoria [30]. En estos modelos, además, se sugiere que tal función hipocampal es independiente de las características de los estímulos contextuales [14]. Tal posibilidad resulta especialmente importante a la hora de considerar, por ejemplo, el momento del día como un estímulo propiamente contextual.

Otra función hipocampal propuesta implica la formación de representaciones configurales entre el contexto y el estímulo condicionado, es decir, representaciones del estímulo condicionado que no son independientes del contexto de adquisición del aprendizaje [31]. Si bien existe evidencia de la relevancia hipocampal en tareas de condicionamiento de varios estímulos en compuestos simultáneos, algunos datos son contradictorios [22, 23, 32]. Por último, cabe destacar que no sólo la respuesta condicionada mediada por el contexto se ha relacionado con la actividad hipocampal, sino que también lo ha sido la respuesta extinguida y sus propiedades. En algunos paradigmas, como en el

miedo condicionado, tanto la lesión [33] como la inactivación [27] del sistema hipocampal han afectado al fenómeno de especificidad contextual de la respuesta extinguida.

Así pues, se ha atribuido al hipocampo una gran variedad de funciones que pueden explicar los efectos del contexto en el aprendizaje. Una revisión exhaustiva de todas ellas, y de la evidencia experimental relacionada, sobrepasa el objetivo de este trabajo. Sin embargo, es importante analizar las complejas interpretaciones que pueden derivarse de los efectos específicos de la lesión hipocampal sobre la función del contexto en el aprendizaje. De este modo, tal vez pueda explicarse por qué las lesiones hipocampales dejan intacto el aprendizaje asociativo, pero atenuan o eliminan algunas funciones contextuales [15, 34-37].

Por otra parte, la especificidad contextual en el paradigma de inhibición latente parece relacionarse especialmente con la actividad de la formación hipocampal [32, 38, 39]. Maren y Holt [29], en el paradigma de miedo condicionado, han demostrado que la inactivación del hipocampo dorsal antes de la prueba de recuperación de la respuesta aprendida elimina la dependencia contextual del efecto de la preexposición del estímulo, es decir, elimina la especificidad contextual de la inhibición latente. En opinión de estos autores, el hipocampo es necesario en inhibición latente para la recuperación de la memoria contextual. Similares resultados se han obtenido en inhibición latente con diversos procedimientos conductuales y de lesión [26]. Por ejemplo, Honey y Good [28] lesionaron el hipocampo dorsal en ratas mediante inyecciones de ácido iboténico y probaron el efecto de un cambio de contexto entre preexposición al estímulo y condicionamiento. Los animales no lesionados mostraron inhibición latente específica del contexto (esto es, el efecto de la preexposición no se observaba cuando el contexto del condicionamiento era distinto al de las preexposiciones), pero los animales con lesión hipocampal transfirieron claramente la respuesta de uno a otro contexto. En el análisis histológico se informó de una intensa degeneración de las células piramidales hipocampales de las regiones CA1-CA4, y de la mayor parte de las células granulares del giro dentado. En algunos sujetos también se vio afectada la región del subículo, pero en los casos de mayor gravedad esos animales no se incluyeron en el análisis. Estos mismos autores realizaron un experimento similar con anterioridad [19], pero empleando lesiones electrolíticas. Dado que la lesión hipocampal eliminó la dependencia contextual del aprendizaje en ambos casos, parece probable que el proceso de recuperación contextual en inhibición latente se relacione con la actividad celular del hipocampo dorsal.

Puesto que la manipulación contextual en la mayor parte de los experimentos, especialmente en el paradigma de miedo condicionado, se ha limitado a las características visuoespaciales de los instrumentos experimentales, no sorprende que la formación hipocampal se haya propuesto como una de las estructuras que intervienen en estas formas de aprendizaje. No obstante, toda vez que otros estímulos endógenos o interoceptivos han mostrado ser eficientes claves contextuales en los procesos asociativos [40-42], existen suficientes motivos para pensar que el hipocampo puede igualmente mediar la influencia que sobre el aprendizaje ejercen otros tipos de contexto. Algunos datos así parecen sugerirlo. Por ejemplo, la estimulación del hipocampo ha afectado a la formación de memorias contextuales a largo plazo en la adquisición de una aversión gustativa [43], y el efecto que la hora del día tiene sobre algunas respuestas de evitación del estímulo condicionado no se observa en animales viejos con

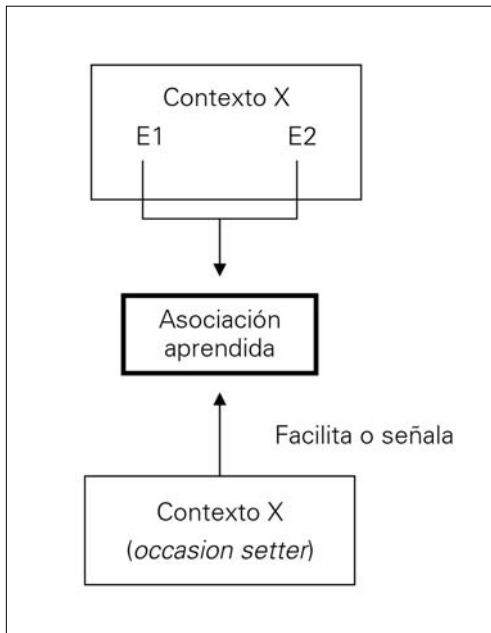


Figura 1. Representación de un proceso de señalización (*occasion setting*) de recuperación contextual de la asociación aprendida. E1: estímulo 1; E2: estímulo 2.

funciones hipocampales drásticamente reducidas [44]. Como apuntan Myers y Gluck [15], el déficit espacial inducido por lesiones hipocampales puede verse como una alteración específica de un proceso contextual. Así entendida, la especificidad contextual mediada por el hipocampo bien podría ser tanto espacial como no espacial.

OTRAS ÁREAS CEREBRALES

Además de la formación hipocampal, otras regiones del sistema nervioso se han propuesto como estructuras relevantes en algunas formas de aprendizaje sobre el contexto [45] (Fig. 2). La amígdala, el núcleo *accumbens*, el cuerpo estriado y las cortezas prefrontal, perirrinal, entorrinal y cingulada son algunas de las zonas del cerebro que actualmente se estudian para demostrar su participación en los aprendizajes mediados por el contexto.

En el paradigma de miedo condicionado se ha hallado que la inactivación de la amígdala basolateral (así como de la corteza perirrinal), posterior a la adquisición del aprendizaje, y mediante tetrodotoxina, afecta a la consolidación del miedo a estímulos tanto auditivos como contextuales [46]. Además, en este mismo estudio se ha observado que la lesión hipocampal deteriora selectivamente el aprendizaje contextual o del propio contexto. Con el empleo de este paradigma se ha constatado repetidamente la participación de la amígdala no sólo en el propio condicionamiento al contexto [34,47,48], sino también en el proceso de modulación contextual del aprendizaje [49,50]. Algunos trabajos, sin embargo, sugieren que la amígdala interviene esencialmente en el condicionamiento a un contexto, pero no en la habilidad de las claves contextuales para actuar como un *occasion setter* o estímulo que señala el aprendizaje [51,52]. En una tarea específica de señalización diseñada en el paradigma de aprendizaje aversivo gustativo, la lesión combinada de la amígdala y el hipocampo afectó al aprendizaje condicional. En cambio, la lesión por separado de estas estructuras no impidió la adquisición

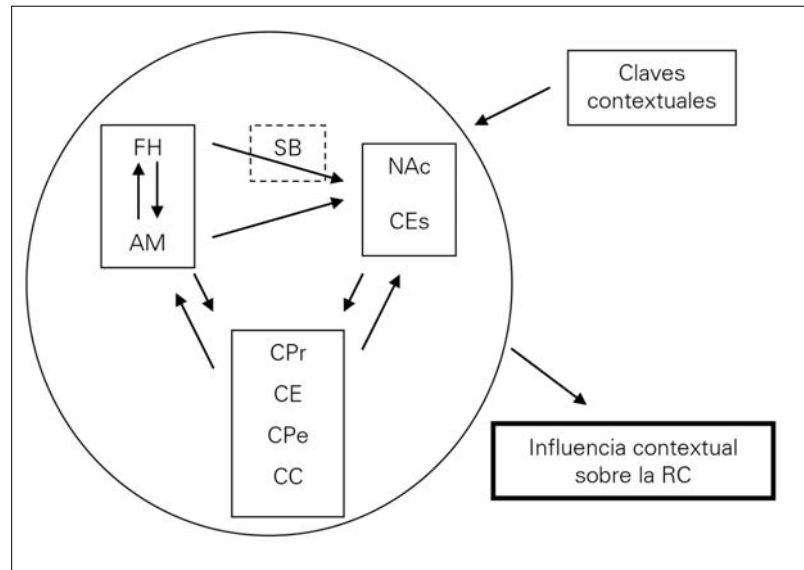


Figura 2. Regiones cerebrales y conexiones que parecen intervenir en la influencia del contexto sobre el aprendizaje. La activación de unas u otras podría depender de los estímulos contextuales, del procedimiento conductual y del paradigma de aprendizaje utilizados. AM: amígdala; CC: corteza cingulada; CE: corteza entorrinal; CPe: corteza perirrinal; CPr: corteza prefrontal; CEs: cuerpo estriado; FH: formación hipocámpal; NAc: núcleo *accumbens*; RC: respuesta condicionada; SB: subículo.

de esta tarea [35]. Es posible que la implicación de la amígdala en determinadas formas de aprendizaje sobre el contexto esté restringida a su conexión hipocámpal. En este sentido, también en inhibición latente existen comunicaciones que relacionan la amígdala con el procesamiento contextual [53].

Si la función amigdalina en el aprendizaje sobre el contexto está poco clara, aún lo está menos la del cuerpo estriado y el núcleo *accumbens*. Westbrook et al [54] han mostrado que una inyección de morfina en el núcleo *accumbens* deja intacta la extinción y la inhibición latente del miedo condicionado, pero suprime selectivamente la especificidad contextual de ambas. Estos autores argumentan que el efecto obtenido se debe a un déficit en la detección del contexto. Desde un punto de vista neuroanatómico sugieren que la representación de un contexto se adquiere a través de la conexión subículo-núcleo *accumbens*, y que ésta se almacena posteriormente en la corteza. Sostienen, además, que el proceso de recuperación de esta información es independiente de tal sistema. Dicha conexión también se ha relacionado con el aprendizaje contextual en algunos estudios de lesión [10,12,55].

El bloqueo del aprendizaje contextual observado a partir de la infusión en el hipocampo ventral de un antagonista del receptor NMDA [56], así como también bajo la inactivación del hipocampo ventral mediante tetrodotoxina o muscimol [57], se ha interpretado igualmente como una prueba de la participación de la proyección hipocampo-núcleo *accumbens* en el condicionamiento contextual. Además, los estudios de lesión neurotóxica han implicado específicamente al núcleo *accumbens core* (o central) en el aprendizaje contextual [58], y al núcleo *accumbens shell* (o superficial) en el efecto que sobre el aprendizaje tiene un cambio de contexto [59]. Por otra parte, la inactivación de todo el núcleo *accumbens* mediante anestésico local parece interrumpir selectivamente el procesamiento de estímulos contextuales [60].

Respecto al estriado, se sabe que un cambio de contexto de aprendizaje induce en animales de experimentación un incremento en la actividad de una red concreta de células de esta re-

gión [61]. Además, algunos estudios de lesión han comunicado una posible participación de los ganglios basales (específicamente el globo pálido y el estriado dorsal) en la dependencia contextual del aprendizaje [62]. Se ha observado, incluso, que los cambios y las relaciones temporales en tareas contextuales de aprendizaje también promueven la actividad celular en el estriado de algunos primates [63].

Finalmente, se han citado varias regiones corticales en el estudio de los mecanismos cerebrales del aprendizaje contextual [64]. El efecto de un cambio de contexto durante el condicionamiento del miedo parece implicar selectivamente a la corteza perirrinal rostral [65]. Se han propuesto ciertos mecanismos corticales en el proceso de modulación contextual de la respuesta aprendida. Así, Mizumori et al [66] sostienen que la conexión de la corteza prefrontal con el estriado y la amígdala permite al animal evaluar la respuesta condicionada dependiente del contexto. Por otro lado, para Freeman et al [67], la interacción entre la corteza cingulada, la amígdala y la corteza entorrinal es esencial para la modulación contextual de la respuesta condicionada durante la extinción de ésta.

En otras formas de aprendizaje y contexto también existen datos acerca de la función cortical [68,69]. En el paradigma de aprendizaje espacio-tiempo (donde el animal aprende a responder en un intervalo temporal y anticipa el momento y el lugar del reforzador), la lesión electrolítica de la corteza prefrontal medial parece deteriorar selectivamente la respuesta condicionada [70]. Y, por otra parte, aun cuando las comparaciones son necesariamente limitadas, se sabe que los procesos de memoria contextual-emocional en humanos suelen incrementar la actividad celular de regiones como la corteza prefrontal dorsolateral o la corteza cingulada posterior [71].

En definitiva, aún queda mucho por comprender acerca de

los posibles mecanismos neurales que intervienen en la influencia contextual sobre el aprendizaje. Además de la región hipocámpal, otras áreas pueden formar parte de este proceso [72], probablemente en función de las características del procedimiento conductual y de los estímulos contextuales empleados. Por ello, conviene considerar al menos la posible participación de estructuras como la amígdala en ciertos fenómenos complejos de aprendizaje y en la especificidad contextual de éstos.

CONCLUSIONES

La respuesta condicionada en multitud de paradigmas puede estar modulada por determinados cambios contextuales. La modalidad específica de estas señales, su naturaleza exteroceptiva o interoceptiva, y el procedimiento de aprendizaje pueden determinar la participación de unas u otras regiones del cerebro en los efectos del contexto sobre la respuesta adquirida [1].

Aunque se ha demostrado la activación de algunas estructuras nerviosas, todavía se desconocen los mecanismos cerebrales exactos que intervienen en la modulación contextual del aprendizaje [73,74]. Muchos han sido los procedimientos y paradigmas de aprendizaje utilizados en el estudio de la neurobiología de la especificidad contextual. En algunos de ellos parece relevante la participación del hipocampo, fundamentalmente en los que usan señales espaciales. Por el contrario, las claves con componentes emocionales parecen implicar más la actividad de los núcleos amigdalinos. También el núcleo *accumbens*, el estriado y varias áreas corticales pueden intervenir en la dependencia contextual de determinadas respuestas condicionadas. Los aprendizajes con una neurobiología compleja, como es el caso de la inhibición latente del condicionamiento aversivo gustativo, necesariamente requieren mecanismos complejos de modulación contextual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bouton ME, Westbrook RF, Corcoran KA, Maren S. Contextual and temporal modulations of extinction: behavioral and biological mechanisms. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 352-60.
2. Bouton ME, García-Gutiérrez A. Intertrial interval as a contextual stimulus. *Behav Processes* 2006; 71: 307-17.
3. Corcoran KA, Lu Y, Turner RS, Maren S. Overexpression of hAPPswe impairs rewarded alternation and contextual fear conditioning in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Learn Mem* 2002; 9: 243-52.
4. Holland PC, Lamoureux JA, Han JS, Gallagher M. Hippocampal lesions interfere with Pavlovian negative occasion setting. *Hippocampus* 1999; 9: 195-202.
5. Phillips R, LeDoux J. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 1992; 106: 274-85.
6. Phillips R, LeDoux J. Lesions of the dorsal hippocampal formation interfere with background but not foreground contextual fear conditioning. *Learn Mem* 1994; 1: 34-44.
7. Hall G, Purves D, Bonardi C. Contextual control of conditioned responding in rats with dorsal hippocampal lesions. *Behav Neurosci* 1996; 110: 933-45.
8. Penick S, Solomon R. Hippocampus, context and conditioning. *Behav Neurosci* 1991; 105: 611-7.
9. Hirsh R. The hippocampus and contextual retrieval of information from memory: a theory. *Behav Biol* 1974; 12: 424-44.
10. Maren S, Aharonov G, Fanselow MS. Neurotoxic lesions of the dorsal hippocampus and Pavlovian fear conditioning in rats. *Behav Brain Res* 1997; 88: 261-74.
11. Rudy JW, Sutherland RJ. Configural association theory and the hippocampal formation: an appraisal and reconfiguration. *Hippocampus* 1995; 5: 375-89.
12. Maren S, Fanselow MS. Electrolytic lesions of the fimbria/fornix, dorsal hippocampus, or entorhinal cortex produce anterograde deficits in contextual fear conditioning in rats. *Neurobiol Learn Mem* 1997; 67: 142-9.
13. Benoit SC, Davidson TL, Chan KH, Trigilio T, Jarrard LE. Pavlovian conditioning and extinction of context cues and punctate CSs in rats with ibotenate lesions of the hippocampus. *Psychobiol* 1999; 27: 26-39.
14. Holland PC, Bouton ME. Hippocampus and context in classical conditioning. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9: 195-202.
15. Myers C, Gluck M. Context, conditioning, and hippocampal representation in animal learning. *Behav Neurosci* 1994; 108: 835-47.
16. Nadel L, Willner J. Context and conditioning: a place for space. *Physiol Psychol* 1980; 8: 218-28.
17. Young AM, Joseph MH, Gray JA. Latent inhibition of conditioned dopamine release in rat nucleus accumbens. *Neuroscience* 1993; 54: 5-9.
18. Good M, De Hoz L, Morris RG. Contingent versus incidental context processing during conditioning: dissociation after excitotoxic hippocampal plus dentate gyrus lesions. *Hippocampus* 1998; 8: 147-59.
19. Good M, Honey RC. Conditioning and contextual retrieval in hippocampal rats. *Behav Neurosci* 1991; 105: 499-509.
20. Winocur G, Gray JA, Rawlins JN. The hippocampus and conditioning to contextual cues. *Behav Neurosci* 1987; 101: 617-25.
21. Good M, McPhail EM. Hippocampal lesions in pigeons (*Columba livia*) disrupt reinforced preexposure but not overshadowing or blocking. *Q J Exp Psychol* 1994; 47: 263-91.
22. Gallo M, Cándido A. Dorsal hippocampal lesions impair blocking but not latent inhibition of taste aversion learning in rats. *Behav Neurosci* 1995; 109: 413-25.
23. Gallo M, Cándido A. Reversible inactivation of dorsal hippocampus by tetrodotoxin impairs blocking of taste aversion selectively during the acquisition but not the retrieval in rats. *Neurosci Lett* 1995; 186: 1-4.
24. Gallo M, Valouskova V, Cándido A. Fetal hippocampal transplants restore conditioned blocking in rats with dorsal hippocampal lesions: effect of age. *Behav Brain Res* 1997; 88: 67-74.
25. Purves D, Bonardi C, Hall G. Enhancement of latent inhibition in rats with electrolytic lesions of the hippocampus. *Behav Neurosci* 1995; 109: 366-70.
26. Buhusi CV, Gray JA, Schmajuk NA. Perplexing effects of hippocampal

- lesions on latent inhibition: a neural network solution. *Behav Neurosci* 1998; 112: 316-51.
27. Corcoran KA, Maren S. Hippocampal inactivation disrupts contextual retrieval of fear memory after extinction. *J Neurosci* 2001; 21: 1720-6.
 28. Honey RC, Good M. Selective hippocampal lesions abolish the contextual specificity of latent inhibition and conditioning. *Behav Neurosci* 1993; 107: 23-33.
 29. Maren S, Holt W. The hippocampus and contextual memory retrieval in Pavlovian conditioning. *Behav Brain Res* 2000; 110: 97-108.
 30. Schmajuk NA, Buhusi CV. Stimulus configuration, occasion setting, and the hippocampus. *Behav Neurosci* 1997; 111: 235-58.
 31. Sutherland RJ, Rudy JW. Configural association theory: the role of the hippocampal formation in learning, memory and amnesia. *Psychobiology* 1989; 17: 129-44.
 32. Gluck M, Myers C. Hippocampal mediation of stimulus representation: a computational theory. *Hippocampus* 1993; 3: 491-516.
 33. Wilson A, Brooks D, Bouton ME. The role of the rat hippocampal system in several effects of context in extinction. *Behav Neurosci* 1995; 109: 828-36.
 34. Antoniadis EA, McDonald RJ. Amygdala, hippocampus, and discriminative fear conditioning to context. *Behav Brain Res* 2000; 108: 1-19.
 35. Clarke HA, Skinner DM, Van der Kooy D. Combined hippocampal and amygdala lesions block learning of a response-independent form of occasion setting. *Behav Neurosci* 2001; 115: 341-57.
 36. Frankland PW, Cestari V, Filipkowski RK, McDonald RJ, Silva AJ. The dorsal hippocampus is essential for context discrimination but not for contextual conditioning. *Behav Neurosci* 1998; 112: 863-74.
 37. Rudy JW, Barrientos RM, O'Reilly RC. Hippocampal formation supports conditioning to memory of a context. *Behav Neurosci* 2002; 116: 530-8.
 38. Maes JH. No sex difference in contextual control over the expression of latent inhibition and extinction in Pavlovian fear conditioning in rats. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78: 258-78.
 39. Rudy JW. Ontogeny of context-specific latent inhibition of conditioned fear: implications for configural associations theory and hippocampal formation development. *Dev Psychobiol* 1994; 27: 367-79.
 40. Arvanitogiannis A, Sullivan J, Amir S. Time acts as a conditioned stimulus to control behavioral sensitization to amphetamine in rats. *Neuroscience* 2000; 101: 1-3.
 41. Bouton ME. Context, time and memory retrieval in the interference paradigms of Pavlovian learning. *Psychol Bull* 1993; 114: 80-99.
 42. Pearce JM, Bouton ME. Theories of associative learning in animals. *Annu Rev Psychol* 2001; 52: 111-39.
 43. Kesner RP, Hardy JD. Long-term memory for contextual attributes: dissociation of amygdala and hippocampus. *Behav Brain Res* 1983; 8: 139-49.
 44. Winocur G, Hasher L. Aging and time-of-day effects on cognition in rats. *Behav Neurosci* 1999; 113: 991-7.
 45. Ji J, Maren S. Hippocampal involvement in contextual modulation of fear extinction. *Hippocampus* 2007; 17: 749-58.
 46. Sachetti B, Lorenzini CA, Baldi E, Tassoni G, Bucherelli C. Auditory thalamus, dorsal hippocampus, basolateral amygdala, and perirhinal cortex role in the consolidation of conditioned freezing to context and to acoustic conditioned stimulus in the rat. *J Neurosci* 1999; 19: 9570-8.
 47. Antoniadis EA, McDonald RJ. Amygdala, hippocampus, and unconditioned fear. *Exp Brain Res* 2001; 138: 200-9.
 48. Malkani S, Rosen JB. Specific induction of early growth response gene 1 in the lateral nucleus of the amygdala following contextual fear conditioning in rats. *Neuroscience* 2000; 97: 693-702.
 49. Bailey DJ, Kim JJ, Sun W, Thompson RF, Helmstetter FJ. Acquisition of fear conditioning in rats requires the synthesis of mRNA in the amygdala. *Behav Neurosci* 1999; 113: 276-82.
 50. Holland PC, Petrovich GD, Gallagher M. The effects of amygdala lesions on conditioned stimulus-potentiated eating in rats. *Physiol Behav* 2002; 76: 117-29.
 51. Selden NR, Everitt BJ, Jarrard LE, Robbins TW. Complementary roles for the amygdala and hippocampus in aversive conditioning to explicit and contextual cues. *Neuroscience* 1991; 42: 335-50.
 52. Skinner DM, Clarke HA, Van der Kooy D. Amygdala lesions impair context aversions but not the ability of contexts to serve as occasion setters. *Psychobiology* 2000; 28: 67-80.
 53. Radulovic J, Kammermeier J, Spiess J. Relationship between Fos production and conditioning: effects of novelty, latent inhibition, and unconditioned stimulus preexposure. *J Neurosci* 1998; 18: 7452-61.
 54. Westbrook RF, Good AJ, Kiernan MJ. Microinjection of morphine into the nucleus accumbens impairs contextual learning in rats. *Behav Neurosci* 1997; 111: 996-1013.
 55. Burhans LB, Gabriel M. Contextual modulation of conditioned responses: role of the ventral subiculum and nucleus accumbens. *Behav Neurosci* 2007; 121: 1243-57.
 56. Zhang WN, Bast T, Feldon J. The ventral hippocampus and fear conditioning in rats: different anterograde amnesias of fear after infusion of N-methyl-D-aspartate or its noncompetitive antagonist MK-801 into the ventral hippocampus. *Behav Brain Res* 2001; 126: 159-74.
 57. Bast T, Zhang WN, Feldon J. The ventral hippocampus and fear conditioning in rats. Different anterograde amnesias of fear after tetrodotoxin inactivation and infusion of the GABA-A agonist muscimol. *Exp Brain Res* 2001; 139: 39-52.
 58. Parkinson JA, Robbins TW, Everitt BJ. Selective excitotoxic lesions of the nucleus accumbens core and shell differentially affect aversive Pavlovian conditioning to discrete and contextual cues. *Psychobiology* 1999; 27: 256-66.
 59. Ammassari-Teule M, Passino E, Restivo L, De Marsanich B. Fear conditioning in C57/BL/6 and DBA/2 mice: variability in nucleus accumbens function according to the strain predisposition to show contextual or cue-based responding. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 4467-74.
 60. Haralambous T, Westbrook RF. An infusion of bupivacaine into the nucleus accumbens disrupts the acquisition but not the expression of contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 1999; 113: 925-40.
 61. Lidsky TI, Brown LL. Behavioural context and a distributed system: metabolic mapping studies of the basal ganglia. *Can J Exp Psychol* 1999; 53: 35-44.
 62. Gioanni H, Sansonetti A. Role of basal ganglia and ectostriatum in the context-dependent properties of the optocollic reflex (OCR) in the pigeon (*Columba livia*): a lesion study. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 1055-70.
 63. Ravel S, Sardo P, Legallet E, Apicella P. Reward unpredictability inside and outside of a task context as a determinant of the responses of tonically active neurons in the monkey striatum. *J Neurosci* 2001; 21: 5730-9.
 64. Malkani S, Rosen JB. Induction of NGFI-B mRNA following contextual fear conditioning and its blockade by diazepam. *Brain Res Mol Brain Res* 2000; 80: 153-65.
 65. Corodimas KP, LeDoux JE. Disruptive effects of posttraining perirhinal cortex lesions on conditioned fear: contributions of contextual cues. *Behav Neurosci* 1995; 109: 613-9.
 66. Mizumori SJ, Cooper BG, Leutgeb S, Pratt WE. A neural systems analysis of adaptive navigation. *Mol Neurobiol* 2000; 21: 57-82.
 67. Freeman JH, Wible A, Rossi J, Gabriel M. Lesions of the entorhinal cortex disrupt behavioral and neuronal responses to context change during extinction of discriminative avoidance behavior. *Exp Brain Res* 1997; 115: 445-57.
 68. Desmedt A, Hazvi S, Dudai Y. Differential pattern of cAMP response element-binding protein activity in the rat brain after conditioned aversion as a function of the associative process engaged: taste versus context association. *J Neurosci* 2003; 23: 6102-10.
 69. Barcelo F, Knight RT. An information-theoretical approach to contextual processing in the human brain: evidence from prefrontal lesions. *Cereb Cortex* 2007; 17: 151-60.
 70. Thorpe CM, Floresco SB, Carr JA, Wilkie DM. Alterations in time-place learning induced by lesions to the rat medial prefrontal cortex. *Behav Processes* 2002; 59: 87-100.
 71. Maratos EJ, Dolan RJ, Morris JS, Henson RN, Rugg MD. Neural activity associated with episodic memory for emotional context. *Neuropsychologia* 2001; 39: 910-20.
 72. Eriksson TM, Madjid N, Elvander-Tott E, Stiedl O, Svenningsson P, Ogren SO. Blockade of 5-HT(1B) receptors facilitates contextual aversive learning in mice by disinhibition of cholinergic and glutamatergic neurotransmission. *Neuropharmacology* 2008; 54: 1041-50.
 73. Haddon JE, Killcross S. Contextual control of choice performance: behavioral, neurobiological, and neurochemical influences. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1104: 250-69.
 74. Hiroshi I, Norikazu S, Rieko O, Kiyoka T, Kouichi S, Yasuhiro W, et al. Explicit contextual information selectively contributes to predictive switching of internal models. *Exp Brain Res* 2007; 181: 395-408.

NEURAL BASES OF CONTEXTUAL MODULATION IN ASSOCIATIVE LEARNING

Summary. Introduction and development. *The contextual cues can modulate the conditioned response in numerous paradigms of learning. The brain mechanisms necessary for this contextual effect on learning are unknown. The objective of this review is to show the known aspects of the neurobiology of contextual learning and the contextual modulation of learning.* Conclusions. *The results indicate that the hippocampus and amygdala participate in a different way in the context-learning relation, depending on the contextual cues and the behavioural paradigm used. Others areas, like nucleus accumbens, striatum, and several cortical areas, also could operate in some contextual learning.* [REV NEUROL 2008; 47: 83-8]

Key words. Amygdala. Basal ganglia. Contextual cues. Hippocampus. Learning.