

بررسی اثر غیر فعال سازی برگشت پذیر قشر اوربیتوفرونتال بر اکتساب و تثبیت حافظه فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی

عباسعلی وفایی*^۱ (M.Sc)، علی رشیدی پور^۲ (Ph.D)، محمدرضا شریفی^۲ (M.D)،
جان بورش^۱ (M.D, D.Sc)

۱ - جمهوری چک، انستیتو فیزیولوژی پراگ، بخش نروغیزبولوژی حافظه
۲ - دانشگاه های علوم پزشکی سمنان و اصفهان، بخش فیزیولوژی

چکیده

سابقه و هدف: شواهد زیادی نشان می دهد که قشر اوربیتوفرونتال یکی از مکان های مغزی درگیر در پردازش اطلاعات مربوط به حافظه در طی حالات هیجانی می باشد. چون این ناحیه به طور مستقیم و غیر مستقیم با هیپوکمپ و آمیگدال ارتباط عصبی دارد، احتمالاً در پردازش حافظه هیجانی دخالت دارد. هدف این تحقیق، بررسی اثر غیر فعال سازی برگشت پذیر قشر اوربیتوفرونتال توسط تترودوتوکسین بر اکتساب و تثبیت اطلاعات تازه آموخته شده فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی است.

مواد و روش ها: موش های نر نژاد لانگ ایوانز (Long-Evans) با وزن ۲۸۰ تا ۳۲۰ گرم در این مطالعه استفاده شدند. ابتدا به صورت دو طرفه روی ناحیه مزبور کانول راهنما قرار داده شد. یک هفته بعد، موش تحت یادگیری فضایی مدل احترازی مکانی آموزش داده شد. در طی آموزش (۳۰ دقیقه) در دستگاه احترازی مکانی، حیوان یاد می گرفت که با کمک اشیاء اطراف مکان دریافت شوک (ناحیه منع شده) را شناسایی کند و از ورود به آن خودداری کند. ۶۰ دقیقه قبل و بلافاصله بعد از آموزش، تترودوتوکسین (۵ نانوگرم در ۰/۶ میکرولیتر به ازاء هر طرف) یا سالین به صورت دو طرفه داخل ناحیه فوق تزریق شد. ۲۴ ساعت بعد از آموزش، میزان حافظه فضایی موش برای احتراز کردن از مکان شوک ارزیابی شد. این ارزیابی در یک دوره ۳۰ دقیقه ای با کمک دو ملاک مدت زمانی که طول می کشید تا حیوان برای بار اول وارد ناحیه منع شده (شوک) شود و تعداد دفعات ورود به ناحیه منع شده اندازه گیری شد. یافته ها: نتایج نشان می دهد که غیر فعال سازی برگشت پذیر ناحیه مزبور ۶۰ دقیقه قبل از آموزش و بلافاصله بعد از آموزش به ترتیب اکتساب یادگیری و تثبیت اطلاعات تازه آموخته شده فضایی را به طور معنی داری کاهش می دهد ($P < 0/01$ برای هر دو مورد).

نتیجه گیری: یافته های فوق نشان می دهد که قشر اوربیتوفرونتال نقش مهمی در اکتساب و تثبیت ذخیره اطلاعات تازه آموخته شده فضایی مربوط به حوادث هیجانی دارد.

واژه های کلیدی: قشر اوربیتوفرونتال، تترودوتوکسین، ذخیره حافظه فضایی، یادگیری احترازی مکانی

مقدمه

سازي براساس مکانیسم های یادگیری و حافظه صورت می گیرد که ناشی از تغییر ارتباطات بین سلول های عصبی است [۱۴،۱]. یکی از عواملی که بر یادگیری و حافظه اثر

تنظیم و کنترل هر فرآیند ساده تا پیچیده به اطلاعاتی نیازمند است که باید به گونه ای ذخیره شود. این ذخیره

وضعیت‌های هیجانی می‌شود. بیماران با تخریب OFC اختلال عملکرد شناختی دارند و در تصمیم‌گیری ضعیف هستند [۱۱،۱۰].

مطالعات فوق احتمال نقش OFC را در یادگیری و حافظه بیان می‌کنند ولی دقیقاً مشخص نشده که OFC در چه مرحله‌ای از حافظه و یادگیری (اکتساب، تثبیت و به خاطر آوری) دخالت می‌کند. از این رو هدف این مطالعه، ارزیابی نقش OFC بر اطلاعات تازه آموخته شده فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی است.

مواد و روش‌ها

حیوانات. در این مطالعه موش‌های نر از نژاد لانگ-ایوانز که در ابتدای آزمایش‌ها ۲۸۰ تا ۳۲۰ گرم وزن داشتند استفاده شدند. موش‌ها در قفس‌های چهارتایی و در یک اتاق با درجه حرارت ۲۱ درجه و نور طبیعی نگهداری می‌شدند و آب آزادانه در اختیار آنها بود ولی هر روز فقط تا یک ساعت پس از آموزش غذا در اختیار داشتند مگر این که وزن آنها از ۹۰٪ وزن اولیه کمتر می‌شد که در این صورت تا تأمین ۹۰٪ وزن اولیه غذا آزادانه در اختیار آنان قرار می‌گرفت.

روش جراحی و قرار دادن کانول. ۱۰ دقیقه قبل از بیهوشی و جراحی داروی سولفات آتروپین (۵/۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی تزریق شد. سپس موش‌ها با داروی تیوپنتال سدیم (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) که به صورت داخل صفاقی تزریق شد بیهوش گردیدند. پس از بیهوش شدن جمجمه موش، در دستگاه استریوتاکیسی فیکس شده و دو کانول از جنس استیل (شماره ۲۲ و با طول ۱۰ میلی‌متر) براساس اطلس Paxinos و Watson در سوراخ‌های ایجاد شده در جمجمه، هر دو طرف مغز بالای OFC با مختصات $AP = +3$ mm $ML = \pm 2.5$ و $DV = 4$ از سطح جمجمه قرار داده شد [۹]. ضمناً فاصله انتراورال ۳/۳- میلی‌متر بود. کانول‌ها با کمک دو پین T شکل و اکریل دندانی‌شکی به جمجمه فیکس شدند. برای باز نگهداشتن کانول از سیم مسی که به روغن معدنی آغشته

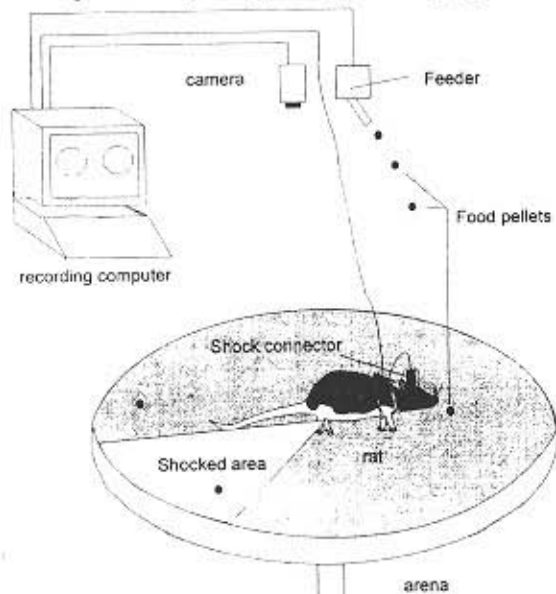
می‌گذارد وقایع هیجانی هستند که اثرات آنها به خوبی حفظ می‌شوند [۷،۵،۲]. شواهد زیادی نشان می‌دهد که قشر اوربیتوفرونتال (Orbitofrontal Cortex, OFC) یک ساختار مهم مغزی است که در پردازش حافظه مربوط به رویدادهای هیجانی نقش مهمی را بازی می‌کند [۶]. مطالعات نوروشیمی نشان می‌دهد که نورون‌های گلوتامینرژیک، دوپامینرژیک و نورآدرنرژیک در ناحیه OFC وجود دارند [۱۳،۱۵]. با توجه به نقش شناخته شده نورون‌های فوق در یادگیری و حافظه [۷،۵]، احتمال دخالت این نورون‌ها در OFC در یادگیری و حافظه وجود دارد.

شواهد زیادی نشان می‌دهد که OFC ارتباطات عصبی فراوانی با تالاموس، قشر تمپورال، آمیگدال، و هیپوکمپ دارد [۳،۱۰،۱۲]. از این میان، ارتباط آن با آمیگدال بسیار مهم است. با توجه به وجود ارتباطات قوی عصبی (مستقیم و غیر مستقیم) بین آمیگدال و OFC و نیز اختلالات مشابهی که به دنبال ضایعه در دو ساختمان مزبور ایجاد می‌شود [۱۲]، به نظر می‌رسد که OFC و آمیگدال قسمتی از یک شبکه می‌باشند که در هیجان دخیل هستند.

یافته‌های قبلی نشان می‌دهد که تخریب و تحریکات الکتریکی و شیمیایی OFC در حیوانات سبب اختلال ذخیره حافظه و اکتساب یادگیری می‌شود [۶]. در انسان نیز نشان داده شده است که قطع ارتباط بین تالاموس و OFC یا تخریب OFC موجب فراموشی مشهود می‌شود [۲،۶]. همچنین در بیماران الزایمر سیستم کولینرژیک ناحیه OFC مختل می‌شود [۱۷]. براساس این یافته‌ها، می‌توان بیان داشت که فعالیت OFC برای یادگیری‌های هیجانی ضروری است.

OFC نه تنها مسیرهای ارتباطی پایین رو از آمیگدال بلکه مسیرهای ارتباطی قوی از مرکز خودکار تالاموس دریافت می‌کند و از این رو، OFC می‌تواند پاسخ‌های قلبی و تنفسی را در موقعیت‌های ویژه و هیجانات تغییر دهد. در حقیقت صدمه به OFC در انسان منجر به نقص در توانایی برای شروع پاسخ‌های خودکار در

فضا (۴/۰ سانتی متر) و در هر ۱۰۰ میلی ثانیه ثبت می‌شد. سیستم طوری برنامه ریزی و تنظیم شده بود که در صورت نیاز وقتی موش وارد ناحیه شوک می‌شد از طریق اتصال دهنده موجود روی سر، به حیوان شوک وارد می‌شد.



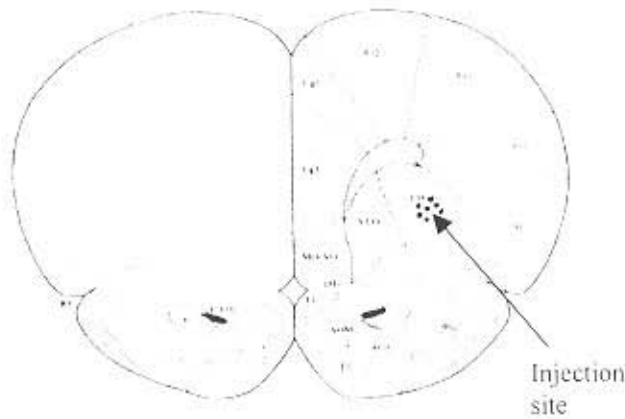
شکل ۱. نمایش ترسیمی سیستم ثبت کامپیوتری برای یادگیری احترازی مکانی. آموزش یادگیری احترازی مکانی. ۳ روز قبل و دو روز بعد از جراحی موش که به مدت ۲۴ ساعت از غذا محروم شده بود به مدت ۲۰ تا ۳۰ دقیقه به دستگاه عادت داده می‌شد و حیوان یاد می‌گرفت که برای پیدا کردن ذرات غذا در صفحه مدور جستجو کند. سپس آموزش احترازی مکانی شروع می‌شد. در طی آموزش ۳۰ دقیقه‌ای، وقتی حیوان به یک ناحیه ۶۰ درجه موسوم به ناحیه شوک وارد می‌شد و بیشتر از ۵/۰ ثانیه در آن باقی می‌ماند یک شوک ملایم (۵۰ هرتز و کمتر از ۶/۰ میلی آمپر) برای مدت ۵/۰ ثانیه که بین یک آمپدانس پایین در سیم شوک دهنده (کاشته شده) و آمپدانس بالا در پای موش و کف صفحه فلزی برقرار می‌شد دریافت می‌کرد. اگر حیوان برای مدت ۳ ثانیه از ناحیه منع شده خارج نمی‌شد شوک دوباره تکرار می‌شد. ناحیه شوک برای حیوان نامشخص بود و در یکی از چهار ربع صفحه قرار داشت و توسط یک برنامه نرم‌افزاری کامپیوتری تعیین می‌شد. این ناحیه برای هر گروه ثابت بود. شوک تنها یک حالت ناخوشایند بود که باعث می‌شد موش از ناحیه منع شده خارج شود. در دفعات بعدی موش با

شده بود و در داخل کانول قرار می‌گرفت استفاده شد. بلافاصله پس از جراحی برای جلوگیری از عفونت، پنی‌سیلین، به میزان ۱۵۰۰۰-۳۰۰۰۰ واحد به صورت عضلانی تزریق شد. موش‌ها تا زمان به هوش آمدن در درجه حرارت کنترل شده قرار داشتند. بعد از پایان جراحی حداقل ۷ روز به موش‌ها استراحت داده شد تا بهبود یابند و استرس جراحی از بین برود و سپس آزمایش‌های مربوطه انجام گرفت.

دستگاه آموزش یادگیری احترازی مکانی. دستگاه شامل یک صفحه مدور فلزی بود که در وسط یک اطاق با ابعاد ۴ در ۵ متر (۲۰ متر مربع)، ۵۰ سانتی متر بالاتر از کف قرار داشت. این صفحه فلزی ۸۰ سانتی متر قطر داشت و در صورت نیاز توسط یک الکتروموتور تعبیه شده در زیر آن با سرعت ۱ دور در دقیقه قابل چرخیدن بود. در اطاق حاوی دستگاه، تعدادی اجسام قابل دیدن شامل درب، پنجره و عکس‌های چسبیده به دیوار قرار داشت. یک مخزن حاوی غذا حدود ۲ متر بالاتر از صفحه مدور قرار گرفته بود و ذرات غذا با وزن ۲۰ میلی‌گرم در هر ۱۰ ثانیه روی صفحه مدور در یک نقطه‌ای که به صورت تصادفی توسط یک سیستم کامپیوتری تعیین می‌شد از مخزن رها می‌شد. موش‌ها طبق پروتکل تنظیمی برای جستجو و یافتن غذا آموزش داده می‌شدند. دوره آموزش بین ۲۰ دقیقه در ابتدا و ۳۰ دقیقه در انتها متغیر بود که موش ضمن سازگاری با صفحه فلزی یاد می‌گرفت که برای پیدا کردن ذرات غذا بیشتر فعالیت کند (شکل ۱).

سیستم ثبت کامپیوتری وضعیت حرکت و موقعیت موش در دستگاه احترازی مکانی. برای ثبت وضعیت حرکت و موقعیت موش در صفحه فلزی، یک دوربین مخصوص روی سقف بالای صفحه فلزی قرار گرفته بود. یک جلیقه پلاستیکی اطراف گردن و شانه موش قرار می‌گرفت. به این جلیقه یک LED (تولید کننده امواج مادون قرمز) متصل بود به طوری که LED در پشت حیوان قرار می‌گرفت و حرکت و موقعیت موش را شناسایی و ثبت می‌کرد. کوچکترین حرکت موش در

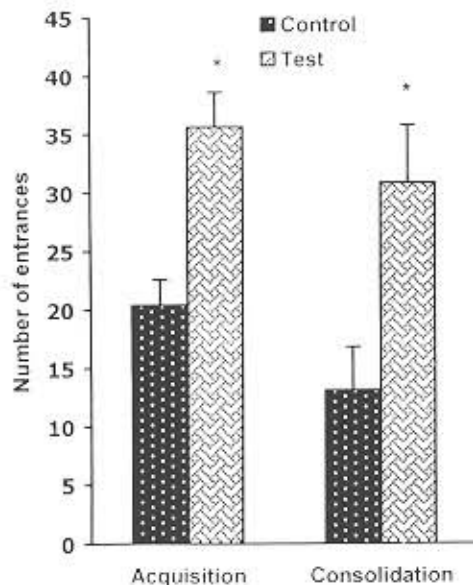
آماري معنی دار در نظر گرفته شد.



شکل ۲. نمایش ترسیمی یک صفحه کرونال از میان قشر اوربیتوفرونال با اقتباس از اطلس Paxinos و Watson (۹). نقاط تیره مکان تزریق را نشان می‌دهد.

یافته‌ها

آنالیز LT و NOE گروه‌های مختلف در بار اول آموزش عدم تفاوت بین گروه‌های مختلف را نشان



شکل ۳. اثر غیرفعال سازی برگشت پذیر قشر اوربیتوفرونال ۶۰ دقیقه قبل از آموزش بر اکتساب و بلافاصله بعد از آموزش بر تثبیت یادگیری فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی. محور عمودی: میانگین ± انحراف معیار I.T طی آزمایش بخاطر آوری که یک روز بعد از آموزش انجام شده است. * $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل.

کمک علامت‌های موجود در اطراف صفحه، مرز ناحیه شوک را شناسایی می‌کند.

ارزیابی حافظه فضایی. ۲۴ ساعت بعد از آموزش میزان حافظه فضایی موش برای احتراز کردن از مکان شوک به مدت ۳۰ دقیقه ارزیابی شد. در طی ارزیابی، هیچ گونه شوکی به حیوان وارد نمی‌شد. برای ارزیابی میزان حافظه فضایی از دو ملاک استفاده شد: ۱- مدت زمانی (Latency Time, LT) که طول می‌کشد تا حیوان برای بار اول به ناحیه منع شده وارد شود و ۲- تعداد دفعات ورود حیوان به ناحیه منع شده (Number of Entrances, NOE) در کل دوره ۳۰ دقیقه‌ای.

روش تزریق دارو. ۶۰ دقیقه قبل از آموزش و بلافاصله بعد از آموزش، تترودوتوکسین (۵ نانوگرم در ۰/۶ میکرولیتر به ازای هر طرف) یا حجم مساوی از سالین به صورت دو طرفه داخل ناحیه فوق تزریق شد. برای تزریق دارو از یک سوزن شماره ۲۷ و با طول ۱۲ میلی‌متر که در داخل کانول قرار می‌گرفت و با کمک یک لوله پلی‌اتیلین به سرنگ هامیلتون ۱۰ میکرولیتری متصل بود، استفاده می‌شد. تزریق با سرعت ۰/۶ میکرولیتر در مدت ۶۰ ثانیه با کمک پمپ اتوماتیک صورت می‌گرفت و سوزن تزریق برای ۲ دقیقه برای جلوگیری از پس زدن مایع در داخل کانول باقی می‌ماند.

یافت شناسی. برای پی بردن به محل قرار گرفتن کانول، بعد از کامل شدن تست‌های رفتاری موش‌ها با دوز بالای از تیوپنتال سدیم (۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) بیهوش شدند و مغز آنها خارج گشته و برای ۴۸ ساعت در فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. سپس مقاطع ۴۰ میکرومتری تهیه و با کریستال و بولت رنگ آمیزی و در زیر میکروسکوپ نوری مشاهده شد. داده‌های حیوان‌هایی که در آنها کانول در هسته مورد نظر قرار نگرفته بود از بررسی آماری حذف گردید (شکل ۲).

بررسی آماری. نتایج با آزمون آماری آنالیز واریانس و T تست مورد بررسی قرار گرفت. اختلاف $P < 0.05$ بین گروه‌های مورد آزمایش از نظر

برگشت پذیر OFC بلافاصله بعد از آموزش، سبب اختلال در تثبیت اطلاعات تازه آموخته شده و اختلال در میزان بخاطرآوری آنها در مدل یادگیری احترازی مکانی می شود.

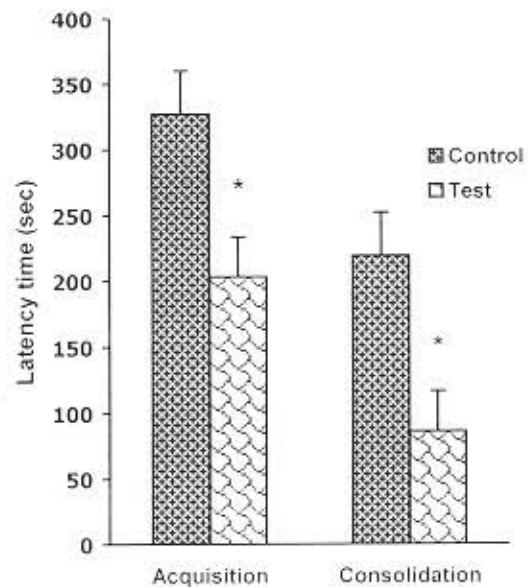
این مطالعه برای اولین بار، شواهدی مبنی بر نقش OFC در تعدیل حافظه فضایی ارائه می کند و با یافته های قبلی مبنی بر دخالت OFC در یادگیری های هیجانی هم خوانی دارد [۶۰۲].

سؤال اساسی این است که OFC چگونه در اکتساب و تثبیت حافظه فضایی شرکت می کند؟ مطالعات قبلی نشان داده است که OFC با مناطق مغزی زیادی ارتباط دارد و مستقیماً از قشر گیجگاهی تحتانی و غیر مستقیم از قشر بینایی ورودی دریافت می کند و در تخمین مسافت در میدان دید محیطی و در فرایند طرح های بینایی محیطی و حافظه دخیل است. علاوه بر این، آن راههای ارتباطی عصبی قوی از قشرهای مربوط به مودالتهای حسی دریافت می کند [۱۰]. بنابراین با توجه به این که در مدل یادگیری احترازی مکانی کسب اطلاعات فضایی ارتباط مستقیمی با حس بینایی دارد و براساس علامت های داخل و اطراف دستگاه آموزش صورت می گیرد، احتمالاً غیرفعال سازی OFC، منجر به اختلال در پردازش اطلاعات بینایی و از این رو عدم توانایی حیوان جهت یادگیری می شود.

OFC اطلاعات فضایی را به طور غیر مستقیم از قشر پره فرونتال میانی، مناطق قشری هیپوکمپ و پاراهیپوکمپ (که در حافظه فضایی دخالت دارند) دریافت می کند [۱۱]. چون تخریب قشر پره فرونتال و هیپوکمپ در موش منجر به اختلال در یادگیری و حافظه فضایی می شود [۱۲]، پس غیر فعال سازی OFC نیز منجر به اختلال در یادگیری فضایی می شود.

شواهد جدید نشان می دهد که OFC مسیرهای ارتباطی از تالاموس بویژه هسته تالاموسی میانی دریافت می کند (این هسته ها در تعدیل حافظه بلند مدت نقش دارند و صدمه آنها منجر به سندرم کلاسیک فراموشی می شود). همچنین OFC از قسمت دمی میانی خلفی

می دهد که حاکی از همگونی و یکنواختی گروه های مختلف است (داده ها نشان داده نشده است). شکل ۳ و ۴ اثر غیر فعال سازی برگشت پذیر OFC، بر اکتساب و تثبیت یادگیری فضایی در گروه های مختلف را نشان می دهد. آنالیز داده ها (NOE و LT) حاکی از این است که حذف موقت ۶۰ دقیقه قبل از آموزش و بلافاصله بعد از آموزش در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری اکتساب و تثبیت اطلاعات را در گروه دریافت کننده TTX در مقایسه با گروه کنترل کاهش داده است ($P < 0.01$).



شکل ۴. اثر غیر فعال سازی برگشت پذیر قشر اوربیتوفرونتال ۶۰ دقیقه قبل از آموزش بر اکتساب و بلافاصله بعد از آموزش بر تثبیت یادگیری فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی. محور عمودی: میانگین \pm انحراف معیار NOE در طی آزمایش بخاطرآوری که یک روز بعد از آموزش انجام شده است. $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل.

بحث

مهم ترین یافته های این مطالعه عبارتند از: ۱- غیرفعال سازی برگشت پذیر OFC ۶۰ دقیقه قبل از آموزش، سبب کاهش اکتساب و اختلال در میزان بخاطرآوری موارد یادگرفته جدید در مدل یادگیری احترازی مکانی می شود و ۲- غیر فعال سازی

میمون ممکن است به علت اختلال در اتصال راه‌های حافظه هیپوکمپ با قشر شکمی داخلی پره‌فروتال و OFC باشد [۱۷،۱۲،۲].

به طور کلی، مطالعه ما نشان می‌دهد که OFC نقش مهمی در اکتساب و تثبیت اطلاعات تازه آموخته شده هیجانی بازی می‌کند. البته برای تعیین سیستم‌های نوروترانسمیتری درگیر و اثرات متقابل با نواحی دیگر مطالعات بیشتری لازم است.

تقدیر و تشکر

از کارکنان بخش نوروفیزیولوژی حافظه انستیتو فیزیولوژی پراگ که در انجام کارهای عملی و آزمایش‌ها همیار ما بودند تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

منابع

- [۱] وفائی، ع، ع؛ رشیدی‌پور، ع؛ شریفی، م، ر؛ علایی، ح؛ نوبهار، م. و اسماعیلی، م. ح. اثر حذف برگشت‌پذیر دو طرفه هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال بر ذخیره حافظه، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، شماره ۱۲، زمستان ۱۳۷۸، ص ۲۸-۲۰
- [2] Barbas, H., Proceedings of the human cerebral cortex: From gene to structure and function, Brain Res. Bull., 52 (2000) 319-330.
- [3] Bermudes-Rattoni, F. and McGaugh, J.L., Insular cortex and amygdala lesions differentially affect acquisition on inhibitory avoidance and conditioned test aversion, Brain Res., 549 (1991) 165-170
- [4] Bermudes-Rattoni, F., Reversible inactivation of the insular cortex by tetrodotoxin produces retrograde and anterograde amnesia for inhibitory avoidance and spatial learning, Proc. Natl. Acad. Sci., 88 (1991) 5379-5382.
- [5] Cahill, L. and McGaugh, J.L., Mechanisms

تالاموس، که هم در انسان و هم در میمون در حافظه بلند مدت نقش دارد، ارتباط عصبی دریافت می‌کند. بنابراین، OFC در یادگیری‌های مربوط به تحریک‌های بینایی، بویایی، لامسه و چشایی دخالت دارد و محل همگرایی اطلاعات مودال‌های بویایی، چشایی و بینایی است. تخریب OFC در میمون و انسان، درک رفتارهای هیجانی را دچار اختلال می‌کند [۱۱،۱۰]. بنابراین، غیرفعال‌سازی OFC با اختلال در فرایندهای فوق‌منجر به اختلال در یادگیری فضایی می‌شود.

به نظر می‌رسد که در تعدیل حافظه فضایی، بین OFC و آمیگدال ارتباط محکمی وجود داشته باشد. نشان داده شده است که تخریب نروتوکسیک OFC و هسته قاعده‌ای - جانبی آمیگدال موجب اختلال یادگیری می‌شود. با توجه به ارتباطات عصبی قوی بین OFC و آمیگدال در پریمانتها، احتمالاً این ناحیه به صورت یک چرخه‌ای در یادگیری‌های هیجانی دخیل می‌باشند و سیگنال‌های حسی مرتبط به حالات هیجانی مکانی به طور مستقیم از آمیگدال به OFC می‌رسند [۱۲]. همچنین ثبت فعالیت نورون‌ها در OFC و هسته قاعده‌ای - جانبی آمیگدال در طی فعالیت یادگیری بویایی، نشان داد که هر دو ساختار در کد کردن اطلاعات مربوط به اهداف رفتاری شرکت دارند [۱۲،۶]. همچنین وایران‌های هیپوکمپ به طور غیر مستقیم به OFC می‌رسند. در بررسی الگوهای متفاوت مسیرهای ارتباطی هیپوکمپ و آمیگدال با نواحی دیگر مغزی، پیشنهاد شده است که یک راه مجزا و موازی به طرف OFC وجود دارد و در درک حوادث خیلی مهم هیجانی (که آمیگدال نقش غالب دارد) به فعالیت و ارتباط سیستم لیمبیک با OFC وابسته است. شواهد اخیر نشان داده است که در انسان‌هایی که آمیگدال و OFC آنها تخریب شده است، در تفسیر بیان هیجان‌ات و ترس‌ها دچار اختلال شده‌اند و به نظر می‌رسد که تخریب این ساختمان‌ها ممکن است منجر به قطع ارتباط ورودی‌های حسی از مراکز زیرقشری خودکار شود. از این رو پیشنهاد شده است که اختلال حافظه مشاهده شده در انسان و

- [12] Schoenbaum, G., Chiba, A.A. and Gallagher, M., Orbitofrontal cortex and basolateral amygdala encode expected outcomes during learning, *Neuroscience*, 2 (1998) 155-159.
- [13] Swanson, W.L. and Petrovich, G.D., What is amygdala? *Trends Neurosci.*, 21 (1998) 323-331.
- [14] Vafaei, A. A., Rashidy-Pour, A. and Sharifi, M.R., The effect of reversible inactivation of basolateral amygdala on passive avoidance learning in male and female rats, *Physiol. Res.*, 48 (1999) 132 (Abstract).
- [15] Zald, D.H. and Kim, S.W., Anatomy and function of the orbitofrontal cortex.1 :Anatomy, Neurocircuitry, and obsessive-compulsive disorder *J. Neuropsychiatry*, 8 (1996) 125-138
- [16] Zald D.H and Kim S.W., Anatomy and function of the orbital frontal cortex. 2 :Function and relevance to obsessive-compulsive disorder, *J. Neuropsychiatry*, 8 (1996) 249-261
- [17] Zald, D.H. and Pardo, J.V., Emotion, olfaction and the human amygdala: Amygdala activation during aversive olfactory stimulation, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 94 (1997) 4119-41124
- of emotional arousal and lasting declarative memory, *Trends. Neurosci.*, 21 (1998) 294-299.
- [6] Gallagher, M., Robert, W. and Schoenbaum, G., Orbitofrontal cortex and representation of incentive value in associative learning, *J. Neurosciences*, 19 (1999) 6610-6614.
- [7] Ishikawa, k., McGaugh, J.L. and Sakata H., Brain processes and memory, proceeding of the 16th nihon international symposium on Brain processes and memory, Tokyo, Japan ,1995. p.29
- [8] McGaugh, J.L., Cahill, L. and Roozendaal, B., Involvement of the amygdala in memory storage interaction with other brain systems, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93 (1996) 13508-13514.
- [9] Paxinos, G. and Watson, C., *The rat brain in stereotaxic coordinates*, 2nd Ed, Academic press, Orlando, 1986.
- [10] Rolls, E.T., Critchley, H.D., Mason, R. and Wakeman, E.A., Orbitofrontal cortex neurons: Role in Olfactory and Visual Association Learning, *J. Neurophysiol.*, 75 (1996)1970-1981.
- [11] Rolls, E.T., *The orbitofrontal cortex*, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 351 (1996) 1433-1444.

Effects of reversible inactivation of the orbitofrontal cortex on acquisition and consolidation of spatial memory in place avoidance learning task in rat

A. A. Vafaei^{*1,2} (M.Sc), A. Rashidy-Pour² (Ph.D), M. R. Sharifi² (M.D), J. Bures¹ (M.D, D.Sc)

1- Dept. of Neurophysiology of Memory, Institute of Physiology, Prague, Czech Republic

2- Dept. of Physiology, Isfahan and Semnan Universities of Medical Sciences, Iran

Introduction. The present experiment examined the role of the orbitofrontal cortex (OFC) in the acquisition and consolidation of spatial memory in place avoidance learning task.

Materials and Methods. Male Long-Evans strain rats were surgically implanted bilaterally with cannulae aimed at the OFC and were trained to avoid a 60 degree segment of the arena entering which was punished by mild footshock. Place avoidance training occurred in a single 30-min session and the avoidance memory was assessed during a 30-min extinction trial 24 h later. The time to the first entry and the number of entrances into the punished sector during extinction were used to measure the place avoidance memory. Retention test was done one days later.

Results. Results indicated that infusion of TTX 60 min before (acquisition phase) and immediately after training (consolidation phase) into OFC significantly impaired retention performance.

Conclusion. The above results show that OFC plays an important role in acquisition and consolidation of spatial memory in place avoidance learning task.

Key words: Orbitofrontal Cortex; Spatial memory; Reversible Inactivation

* Corresponding author. Fax: 0098231-31551; Tel: 0098231-32080; E.mail: aavaf43@yahoo.com