



Universitat Autònoma
de Barcelona

TESI DOCTORAL

MODULACIÓ COLINÈRGICA DE LA MEMÒRIA OLFACTÒRIA

ANNA CARBALLO MÁRQUEZ

Tesi doctoral co-dirigida per:

Dra. Anna Vale Martínez

Dra. Margarita Martí Nicolovius

Departament de Psicobiologia i de Metodologia de les Ciències de la Salut

Institut de Neurociències

Universitat Autònoma de Barcelona

Bellaterra, Febrer de 2009

Aquest treball ha estat possible gràcies a:

Una beca predoctoral per a la formació de personal investigador (FI),
Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació de la Generalitat de
Catalunya (DOGC núm. 4219 de 15/09/04)

Un ajut de la Generalitat de Catalunya (2005SGR00551)

Un ajut del *Ministerio de Educación y Ciencia* (MEC) (SEJ2005-02518)

El señor enviñetado



“LA FELICIDAD CONSISTE EN TOMAR CON ALEGRÍA LO QUE LA VIDA NOS DA, Y EN SOLTARLO CON LA MISMA ALEGRÍA CUANDO NOS LO QUITA”

SAN AGUSTÍN

**ALS MEUS PARES,
GRÀCIES PER FER DE MI, QUI SÓC**

AGRAÏMENTS

Fa poc més de quatre anys, em vaig decidir a emprendre aquesta aventurilla anomenada "Doctorat" sense saber massa bé on em ficava, i sense saber cap a on em portaria en un futur. Durant tot aquest temps, són molts els canvis que han tingut lloc a la meua vida, tant a dins com a fora del laboratori, tot un cúmul d'experiències, bones i no tan bones, que han provocat canvis també en mi i que m'han ajudat a créixer, tot i que a vegades a marxes forçades. Ara, que ja s'acosta el final d'aquesta aventura, se'm fa difícil creure que sigui realment el final, el final d'una etapa plena d'esforços i sacrificis, i també de petites recompenses i satisfaccions personals. Fent balanç i mirant enrera, me n'adono que el que més valoro de tot aquest trajecte, són les persones que he tingut la sort de tenir al meu costat, durant més o menys temps, que m'han ajudat, cadascuna a la seva manera, a fer possible aquesta tesi, i que han fet que emprendre aquest viatge hagi valgut la pena a cada moment.

Primerament, vull donar les gràcies a les meves directores de tesi pel seu recolzament i ajut constants al llarg de tot aquest temps, per creure sempre en mi i en les meves capacitats i per no permetre mai que qualsevol pedra en el camí fos un impediment per a seguir endavant. A l'**Anna**, per fer-me sempre de mirall en el que poder reconèixer els meus errors i també virtuts, i per empènyer-me a millorar dia a dia. A la **Tina**, per la seva confiança i proximitat, fent-me sentir sovint com a una filla. I també a la **Gemma**, per exercir de directora de tesi adoptiva sempre que ha sigut necessari.

També vull agrair a tots els companys i companyes que han passat pel departament, amb els que he tingut el gust de compartir despatx, laboratori, classes, cafès, dinars, aniversaris, "cotilleos", compres, alguna llàgrima i sobretot rialles. En especial, vull agrair a la **Núria** i a la **Mafer** tota la ajuda que em van donar a l'inici d'aquest trajecte, gràcies per ensenyar-m'ho tot, per preocupar-vos sempre per mi, per tots els consells sempre encertats i per fer-me sentir realment acompanyada i integrada en el grup, gràcies. També vull donar les gràcies de forma especial a la **Irene**, *porque tu alegría, entusiasmo y buen humor llegaron en un momento clave para mi, y porque me cuesta trabajo imaginarme a alguien con quien me pueda reir tanto trabajando y con quien pueda estar tan a gusto como contigo.* I a la **Sílvia**, gràcies per estar sempre disposada a escoltar i per tenir una paraula d'ànims a punt quan fa més falta. També a la resta de companyes que ja han marxat, i amb les que he pogut compartir tantes històries: a la **Jéssica**, a la **Patri**, a la **Mercè**, a l'**Anna** i a la **Trine**. Gràcies a totes per la vostra companyia i autèntica complicitat que m'han ajudat a tirar endavant. També vull donar les

gràcies al **Pere**, que tot i que realment fa molt poc que ens coneixem, ha estat un plaer compartir aquestes estones i històries amb tu, és genial trobar persones tan transparents i properes, i al **Jacobo** i a la **Alejandra**, *que ahora justo empezáis, ánimo, que aunque parezca mentira, todo llega.*

Gràcies també a tots els alumnes de *Practicum* que han anat passant pel laboratori durant aquests anys, no us nombraré un per un perquè em sabia greu deixar-me algú, així que moltes gràcies a tots i totes i molta sort a la vida. I també al personal tècnic de l'estabulari, en aquesta etapa final sobretot a l'**Elena** i també a la **Maribel**, gràcies per la companyia i per fer-nos sempre la feina més fàcil, i en l'inici d'aquest trajecte al **José**, a qui mai vaig agrair prou la seva ajuda i recolzament. *Gracias por todo.*

Finalment, vull agrair a la resta del Departament de Psicobiologia la seva disposició i haver-me prestat el seu suport sempre que ha estat necessari. Tot i que a alguns no he arribat a conèixer-vos massa, de tots vosaltres m'emporto alguna cosa, i espero deixar-vos jo també un bon record.

També vull donar les gràcies a tota la meva família, sobretot als meus **pares**, a qui dedico aquesta tesi, pel vostre amor i suport incondicionals, per recolzar sempre les meves decisions sense dubtar i ajudar-me a tirar endavant. Dia a dia em sento una privilegiada de tenir-vos com a pares i espero fer-vos-ho saber prou. Gràcies també als meus germans, al **Dani** i al **Marc**, perquè sou uns "peazo de trols de les cavernes" i uns "xafizuls" i no sé ben bé per què però us estimo un munt. I a les meves cunyades, a la **Noe** i a la **Marianna**, perquè d'alguna forma sou les germanes que mai he tingut, i mireu quina germaneta us ha caigut a vosaltres, eh? I gràcies a la resta de la tropa, tiets, tietes, cosins, cosines, avis i àvies, gràcies a tots, als que hi sou i també als que heu marxat.

Moltes gràcies a la xupi-pandi del barri, al **Marín**, a la **Chusky** (o Raquel), a la **Nuri**, a la **Giro** (o Mireia), a la **Miriam** i al **Xabi**, perquè tants anys d'amistat no tenen preu i estar amb vosaltres és com estar en família. Gràcies per tots els moments, viatges, cafès, sopars, cerveses i "bailoteos" que he compartit amb vosaltres, per totes les Massades, Picnics, Espurnes i Jijonenques, i les que vindran, i per ser lo millor que ha parit Sant Andreu!

I també vull agrair aquesta tesi a la colla de "psicologuillos" de la uni: a **Ana**, *porque haberte conocido ha sido para mi un verdadero encuentro y nunca olvidaré todo lo que he compartido contigo en esta etapa de mi vida, gracias por tu sabiduría, tu compañía y tu comprensión.* A **Cris**, *gracias por tu apoyo, tu amor y tu bondad, eres un diamante en bruto y espero que no cambies nunca.* A la **Bego**, per preocupar-te sempre per mi i donar-me ànims constantment, gràcies mama-

bego. I a la resta, a la **Nuri** (la mateixa d'abans), al **Jovani** i a la **Sue**, gràcies per ser-hi.

Finalment, també vull donar les gràcies al **Pere** i a l'**Enric** per haver estat dues de les persones més importants per a mi durant tot aquest trajecte. Heu estat els millors companys de camí que podria haver desitjat i sense vosaltres no hagués estat possible aquesta tesi. Gràcies per tot l'amor que m'heu donat, per haver cregut tant en mi, per haver-me acompanyat i haver compartit amb mi tot aquest temps, i per haver-me ajudat a créixer, a guanyar confiança en mi mateixa dia a dia i a ser millor persona. Us desitjo el millor del món a tots dos, i estic segura que ho trobareu.

Arribats fins aquí, a punt de finalitzar aquesta etapa, se'm presenta un futur immediat més incert que mai, em ballen pel cap multitud d'idees i de possibles camins per emprendre, i gairebé tots ells passen per la il·lusió de marxar fora i voltar món. Si finalment la vida em porta a marxar lluny d'aquí i de la meva gent, em sentiré afortunada de poder-me endur una petita part de tots vosaltres amb mi, per no sentir-me mai sola i per tenir-vos sempre presents vagi on vagi.

ÍNDEX

I. INTRODUCCIÓ	1
II. PLANTEJAMENT I OBJETIUS	5
III. MARC TEÒRIC I ANTECEDENTS EXPERIMENTALS	13
1 MODULACIÓ COLINÈRGICA DE L'APRENTATGE I LA MEMÒRIA	
1.1 EL SISTEMA COLINÈRGIC	15
1.2 L'ACETILCOLINA EN L'APRENTATGE	18
1.3 L'ACETILCOLINA EN LA CONSOLIDACIÓ DE LA MEMÒRIA	21
1.4 L'ACETILCOLINA I LA MEMÒRIA OLFACTÒRIA	23
2 SISTEMES NEURALS INVOLUCRATS EN L'APRENTATGE I LA MEMÒRIA	
2.1 EL CÒRTEX PRELÍMBIC	25
2.1.1 Neuroanatomia i Neuroquímica	25
2.1.2 Funcions Cognitives i Modulació Colinèrgica	32
2.2 L'HIPOCAMP VENTRAL	48
2.2.1 Neuroanatomia i Neuroquímica	48
2.2.2 Funcions Cognitives i Modulació Colinèrgica	58
2.3 L'AMÍGDALA BASOLATERAL	76
2.3.1 Neuroanatomia i Neuroquímica	76
2.3.2 Funcions Cognitives i Modulació Colinèrgica	85
3 TASQUES DE MEMÒRIA OLFACTÒRIA	
3.1 DISCRIMINACIÓ SIMPLE D'OLORS	109
3.1.1 Paradigma Conductual	109
3.1.2 Substrat Neuroanatòmic	112
3.1.2.1 Sistema Ventricular	112
3.1.2.2 L'Escorça Prelímbica	112
3.1.2.3 Còrtex Orbitofrontal, Amíg. Basolateral i Habènula L.	114
3.1.2.4 Tàlem	114
3.2 TRANSMISSIÓ SOCIAL DE PREFERÈNCIA ALIMENTÀRIA	118
3.2.1 Paradigma Conductual	118
3.2.2 Substrat Neuroanatòmic	122

3.2.2.1	Formació Hipocampal	122
3.2.2.2	Prosencèfal Basal i Amígdala	132
3.2.2.3	Escorça Frontal	138
3.2.2.4	Diencefal	140
3.2.2.5	Altres estudis	142

IV. TREBALL EXPERIMENTAL

1	EXPERIMENTS 1 i 2	
1.1	INTRODUCCIÓ	151
1.2	EXPERIMENT 1	153
1.2.1	Objectius i Procediment	153
1.2.2	Resum dels resultats	155
1.3	EXPERIMENT 2	157
1.3.1	Objectius i Procediment	157
1.3.2	Resum dels resultats	158
2	EXPERIMENT 3	
2.1	INTRODUCCIÓ	171
2.2	EXPERIMENT 3	173
2.2.1	Objectius i Procediment	173
2.2.2	Resum dels resultats	174
3	EXPERIMENT 4	
3.1	INTRODUCCIÓ	189
3.2	EXPERIMENT 4	190
3.2.1	Objectius i Procediment	190
3.2.2	Resum dels resultats	191

V. DISCUSSIÓ

VI. CONCLUSIONS

VII. BIBLIOGRAFIA I URLGRAFIA

ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1.	Composició química de l'Acetilcolina.	15
Figura 2.	Composició química de l'Escopolamina.	16
Figura 3.	Sistema colinèrgic central de la rata.	17
Figura 4.	Còrtex prefrontal.	26
Figura 5.	Microfotografia del CPF d'una rata.	27
Figura 6.	Secció sagital esquemàtica que resumeix les principals projeccions del còrtex PL.	31
Figura 7.	L'hipocamp de la rata.	48
Figura 8.	Visió esquemàtica de les diferències en l'estructura de la formació hipocampal en l'HPCd i l'HPCv.	49
Figura 9.	Representació d'una cèl·lula piramidal de CA3 i de CA1 i les capes cel·lulars de l'hipocamp.	50
Figura 10.	Principals sistemes de connexió de la formació hipocampal.	51
Figura 11.	Vies de connexió de la formació hipocampal.	52
Figura 12.	Diagrama esquemàtic de la organització neuroquímica de la formació hipocampal.	57
Figura 13.	Localització esquemàtica de l'amígdala en el cervell humà i en el cervell de rata.	76
Figura 14.	Diagrama de la localització d'alguns nuclis del complex amigdalí i la seva classificació.	78
Figura 15.	Esquema de les principals connexions entre els nuclis amigdalins.	83
Figura 16.	Esquema de les interaccions neuromoduladores dins de l'amígdala basolateral.	93
Figura 17.	Esquema gràfic de la sessió d'adquisició de la tasca DSO.	110
Figura 18.	Representació dels dos tipus d'errors enregistrats.	111
Figura 19.	Esquema gràfic de la sessió de retenció de la tasca DSO.	111
Figura 20.	Tasca de transmissió social de preferència alimentària.	119
Figura 21.	Resum de les etapes de la Discriminació Simple d'Olors i del Test de Percepció Olfactòria de l'Experiment 1.	155
Figura 22.	Resum de les etapes de la Discriminació Simple d'Olors de l'Experiment 2.	157
Figura 23.	Resum de les etapes de la Transmissió Social de Preferència Alimentària de l'Experiment 3.	174
Figura 24.	Resum de les etapes de la Transmissió Social de Preferència Alimentària de l'Experiment 4.	191

ÍNDEX DE TAULES

Taula 1.	Efectes de diferents manipulacions pre-entrenament en el còrtex PL sobre l'execució de diferents tasques conductuals.	38
Taula 2.	Efectes de diferents manipulacions post-entrenament en el còrtex PL sobre l'execució de diferents tasques conductuals.	47
Taula 3.	Quadre resum de les principals aferències de la formació hipocampal.	53
Taula 4.	Quadre resum de les principals eferències de la formació hipocampal.	54
Taula 5.	Efectes de diferents manipulacions pre-entrenament en l'HPCv sobre l'execució de diferents tasques conductuals.	64
Taula 6.	Efectes de diferents manipulacions post-entrenament en l'HPCv sobre l'execució de diferents tasques conductuals.	73
Taula 7.	Quadre resum dels nuclis amigdalins i les seves divisions nuclears.	77
Taula 8.	Quadre resum de les principals aferències de l'amígdala basolateral.	80
Taula 9.	Quadre resum de les principals eferències de l'amígdala basolateral.	82
Taula 10.	Efectes de diferents tractaments experimentals pre-entrenament en el nucli BL sobre l'adquisició i la retenció de diverses tasques.	94
Taula 11.	Efectes de diferents tractaments experimentals post-entrenament en el nucli BL sobre la consolidació de diverses tasques.	101
Taula 12.	Efectes de diferents manipulacions experimentals en diferents regions de l'encèfal sobre l'adquisició i retenció de la DSO.	116
Taula 13.	Efectes de diferents tractaments experimentals pre-entrenament en diferents àrees de l'HPC sobre l'adquisició i retenció de la TSPA.	127
Taula 14.	Efectes de diferents tractaments experimentals post-entrenament en diferents àrees de l'HPC sobre la consolidació de la TSPA.	128
Taula 15.	Efectes de diferents anàlisis en diferents àrees de la formació hipocampal sobre la consolidació de la TSPA.	129
Taula 16.	Efectes de diferents tractaments experimentals pre-entrenament en diferents àrees del PB sobre l'adquisició i la retenció de la TSPA.	135
Taula 17.	Efectes de diferents tractaments experimentals post-entrenament en diferents àrees del PB sobre la consolidació de la TSPA.	136
Taula 18.	Efectes de diferents tractaments experimentals pre-entrenament en diferents àrees de l'amígdala sobre l'adquisició i la retenció de la TSPA.	137
Taula 19.	Efectes de diferents tractaments experimentals post-entrenament en diferents àrees de l'amígdala sobre la consolidació de la TSPA.	137

Taula 20.	Efectes de diferents tractaments experimentals pre-entrenament en diferents àrees de l'escorça frontal sobre l'adquisició i la retenció de la TSPA.	139
Taula 21.	Efectes de diferents tractaments experimentals post-entrenament en diferents àrees de l'esc.frontal sobre la consolidació de la TSPA.	139
Taula 22.	Efectes de diferents tractaments experimentals pre-entrenament en diferents àrees diencefàliques sobre l'adquisició i la retenció de la TSPA.	141
Taula 23.	Efectes de diferents tractaments experimentals post-entrenament en el nucli mediodorsal del tàlem sobre la consolidació de la TSPA.	142
Taula 24.	Efectes de diferents manipulacions experimentals sobre l'adquisició i retenció de la TSPA.	144
Taula 25.	Taula resum de la distribució de la mostra en els diferents grups experimentals en l'Experiment 1.	153
Taula 26.	Taula resum de la distribució de la mostra en els diferents grups experimentals en l'Experiment 2.	157
Taula 27.	Taula resum de la distribució de la mostra en els diferents grups experimentals en l'Experiment 3.	173
Taula 28.	Taula resum de la distribució de la mostra en els diferents grups experimentals en l'Experiment 4.	190

ABREVIATURES

3-CSRT	Tasca de <i>three-choice serial reaction time</i>
5-CSRT	Tasca de <i>five-choice serial reaction time</i>
5-HT	5-hidroxitriptamina o serotonina
6-OHDA	6-hidroxidopamina
AC	Còrtex cingulat anterior de l'escorça prefrontal medial
AID	Còrtex insular agranular dorsal de l'escorça prefrontal lateral
AIV	Còrtex insular agranular ventral de l'escorça prefrontal lateral
AMPA	Àcid α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiònic
AMPC	Adenosín monofosfat cíclic
APV	Àcid D,L-2-amino-5-fosfonovaleric
ACh	Acetilcolina
ATV	Àrea tegmental ventral
BDBh	Banda diagonal de Broca, branca horitzontal
BDBv	Banda diagonal de Broca, branca vertical
BL	Nucli basolateral de l'amígdala
Ce	Nucli central de l'amígdala
CPF	Còrtex prefrontal
CPFm	Còrtex prefrontal medial
Cplx	Complexina
CPP	Piperazina
CREB	Proteïna d'unió a l'element de resposta a l'AMP cíclic
CS₂	Disulfur de carboni
DA	Dopamina
DSO	Discriminació Simple d'Olors
EEG	Electroencefalograma
GABA	Àcid γ -aminobutíric
GAL-tg	Ratolins transgènics que sobreexpressen galanina
GD	Gir dentat

HPC	Hipocamp
HPCd	Regió dorsal de l'hipocamp
HPCv	Regió ventral de l'hipocamp
IgG	Immunoglobulina G
IL	Còrtex infralímbic de l'escorça prefrontal medial
La	Nucli lateral de l'amígdala
MK-801	Dizocilpina
MD	Nucli mediodorsal del tàlem
NA	Noradrenalina
NGF	Factor de creixement nerviós
NBM	Nucli basal magnocel·lular
NMDA	N-metil-D-aspartat
PB	Prosencèfal basal
PF	Nucli parafascicular
PKA	Proteïna cinasa A
PKC	Proteïna cinasa C
PL	Còrtex prelímbic de l'escorça prefrontal medial
PRC	Còrtex precentral
SCOP	Escopolamina
SI	Substància <i>innominata</i>
SM	<i>Septum</i> medial
ST	Estria terminal
SUB	<i>Subiculum</i>
SUBv	Regió ventral del <i>subiculum</i>
Syt	Sinaptotagmina
TSPA	Transmissió social de preferència alimentària

INTRODUCCIÓ

I. INTRODUCCIÓ

L'objectiu general del treball de recerca que es presenta en aquesta tesi doctoral ha estat estudiar el paper de l'**acetilcolina** (ACh), i més específicament, dels seus receptors muscarínics, sobre l'aprenentatge i la memòria de diferents tasques de caire olfatori. Concretament, hem analitzat els efectes de la infusió intracerebral d'escopolamina, un antagonista muscarínic competitiu, en diferents regions cerebrals, el **còrtex prelímbic** (PL), l'**hipocamp ventral** (HPCv) i l'**amígdala basolateral** (BL), sobre la **Discriminació Simple d'Olor** (DSO) i sobre la **Transmissió Social de Preferència Alimentària** (TSPA). Per aquest motiu, s'ha avaluat, en primer lloc, els efectes conductuals del bloqueig dels receptors muscarínics del còrtex PL sobre l'adquisició, la retenció i la consolidació de la DSO. En segon lloc, els efectes del bloqueig muscarínic del còrtex PL i de l'HPCv sobre la consolidació de la memòria de la TSPA. I finalment, els efectes de l'antagonisme muscarínic del nucli BL de l'amígdala sobre l'adquisició de la TSPA.

Aquests estudis experimentals s'emmarquen dins de la línia general de recerca del laboratori de Psicobiologia de la Universitat Autònoma de Barcelona anomenada "*Mecanismos neurofisiológicos implicados en la modulación de los procesos cognitivos complejos por los sistemas de arousal del prosencéfalo basal y el tálamocortical*" (SEJ2005-02518) dirigida per la professora Margarita Martí Nicolovius. Aquesta línia d'investigació planteja com una de les seves principals finalitats establir models d'aprenentatge i memòria sobre els que poder estudiar diferents manipulacions farmacològiques, tant colinèrgiques, com en el nostre cas, com d'altres. Alhora, pretén explorar els mecanismes neurofisiològics subjacents a la modulació dels processos cognitius que exerceixen els sistemes d'atenció i activació cerebral, com el del prosencèfal basal (PB). En els nostres experiments hem estudiat el paper que juguen en els processos d'aprenentatge i memòria olfactiva tres regions cerebrals que reben importants projeccions colinèrgiques del PB: el còrtex PL, l'HPCv i el nucli BL de l'amígdala.

Els treballs d'aquesta tesi doctoral es presenten en forma de compendi de publicacions. El primer dels articles porta per títol "*Differential Effects of Muscarinic Receptor Blockade in Prelimbic Cortex on Acquisition and Memory Formation of an Odor-Reward Task*" i ha estat publicat a la revista *Learning and Memory* (2007), 14(9):616-24. Aquest estudi inclou dos experiments en els quals s'avaluen els efectes de la infusió pre-entrenament i post-entrenament d'escopolamina en el còrtex PL sobre l'adquisició, la retenció i la consolidació de la DSO. Els resultats mostren que el bloqueig muscarínic pre-entrenament del còrtex PL, tot i no deteriorar l'adquisició de la DSO, produeix un

dèficit sever de la seva retenció a les 24 hores. A més a més, el bloqueig muscarínic realitzat immediatament després de l'entrenament, però no si es demora a 1 hora després, interromp el procés de consolidació de la DSO dificultant una prova de retenció a les 24 hores. Així doncs, la integritat de la funció muscarínica del còrtex PL, tot i que no seria necessària per a l'adquisició de la DSO, sí seria crítica per a les fases més primerenques de la consolidació de la memòria de la tasca.

El segon article, que porta per títol "*Muscarinic Receptor Blockade in Ventral Hippocampus and Prelimbic Cortex Impairs Memory for Socially Transmitted Food Preference*", ha estat publicat a la revista *Hippocampus* (2009), doi: 10.1002/hipo.20530, i té com a objectiu principal avaluar l'efecte del bloqueig muscarínic immediatament post-entrenament del còrtex PL i de l'HPCv sobre la consolidació de la TSPA. Els resultats d'aquest treball van posar de manifest que el grup amb infusions d'escopolamina al còrtex PL mostrava un impediment important de la retenció de la TSPA en el test a les 24 hores, i que el grup amb bloqueig muscarínic de l'HPCv mostrava un dèficit més lleu. D'aquesta manera, els resultats d'aquest segon experiment semblen suggerir que la transmissió muscarínica del còrtex PL seria clau per a les primeres fases del procés de consolidació de la TSPA, corroborant així les dades obtingudes en l'estudi anterior. D'altra banda, sembla ser que els receptors muscarínics de l'HPCv no jugarien un paper tan crític, ja que tot i que el bloqueig muscarínic provoca certs dèficits en la retenció de la TSPA respecte als subjectes control, aquest no impedeix que els subjectes experimentals expressin una certa preferència alimentària en el test a les 24 hores.

Finalment, el tercer article anomenat "*Muscarinic Transmission in the Basolateral Amygdala is necessary for the acquisition of Socially Transmitted Food Preferences in Rats*" ha estat publicat a la revista *Neurobiology of Learning and Memory* (2008), doi: 10.1016/j.nlm.2008.09.014, en format de *brief report*. En aquest estudi s'ha avaluat l'efecte del bloqueig muscarínic pre-entrenament del nucli BL de l'amígdala en un test a les 24 hores, en el qual s'observa un deteriorament important de l'adquisició de la TSPA. Aquests resultats semblen confirmar la intervenció del nucli BL sobre l'aprenentatge de la TSPA, aclarint així la controvèrsia existent a la literatura científica respecte la possible implicació d'aquest nucli en aquesta tasca.

PLANTEJAMENT I OBJECTIUS

II. PLANTEJAMENT I OBJECTIUS

L'**ACh** és un dels neurotransmissors més estesos a nivell cerebral, i s'ha proposat que podria influir en multitud de funcions cognitives i conductuals, exercint sobre elles un paper neuromodulador. Entre aquestes funcions destaquen la regulació de l'arousal cortical, els processos atencionals o el processament temporal d'informació, funcions totes elles que s'han vist íntimament relacionades amb l'aprenentatge i la memòria (revisat a Gold, 2003; Hasselmo, 2006 i Power i col., 2003). En aquest sentit, i des de fa més de 50 anys, nombrosos estudis han relacionat l'ACh, i sobretot les projeccions colinèrgiques provinents del PB, amb la modulació de l'aprenentatge i la memòria. Aquesta relació s'ha posat de manifest des de diferents aproximacions experimentals, tant amb lesions colinèrgiques selectives, com amb manipulacions farmacològiques nicotíniques i muscaríniques, i, més recentment, amb estudis de microdiàlisi en viu (veure apartat 1.2). D'altra banda, el sistema colinèrgic també ha estat estudiat en relació als processos de consolidació de la memòria, sobretot mitjançant l'administració post-entrenament de fàrmacs colinèrgics o anticolinèrgics, i observant-se una facilitació o un deteriorament, respectivament, de la memòria. Tanmateix, alguns estudis han descrit resultats contradictoris i sembla ser que en funció del tipus de memòria i del substrat neural implicats, un nivell elevat d'ACh durant el procés de consolidació podria facilitar la formació de la memòria, o bé podria deteriorar-la (Hasselmo, 1999; 2006; Power, 2004). Finalment, l'ACh sembla exercir un paper rellevant en els processos de plasticitat sinàptica subjacents a aquests processos d'aprenentatge i memòria (revisat a Gu, 2002). Així doncs, podríem afirmar que el sistema colinèrgic presenta un patró funcional heterogeni que influencia i modula gran quantitat de funcions cognitives i conductuals, i que l'estudi permenoritzat de les seves funcions més específiques és clau per a arribar a comprendre el funcionament global de les xarxes i circuits neurals i les interrelacions entre els diferents sistemes neuroquímics i neuroanatòmics de l'encèfal.

D'especial interès ha estat, a més, la important relació entre la pèrdua de funcions colinèrgiques amb l'aparició dels dèficits cognitius presents en diverses malalties, sobretot en la malaltia d'Alzheimer (Auld i col., 2002; Bartus i col., 1982; Bartus, 2000; Coyle i col., 1983; Mesulam, 2004; Schliebs i Arendt, 2006; Whitehouse i col., 1982; Winkler i col., 1998), però també en la malaltia de Parkinson (Arendt i col., 1983; Bohnen i col., 2003; Jellinger, 1991; Whitehouse i col., 1983), en la síndrome de Down o en la paràlisi supranuclear progressiva, entre altres (Arendt i col., 1984; Arendt, 1994; Salmond i col., 2005; Terry i Buccafusco, 2003). Així doncs, l'ACh ha esdevingut, a més,

un dels objectes d'estudi clau, a nivell farmacològic, per a la millora clínica o per a l'alentiment del deteriorament cognitiu, d'aquestes malalties.

L'ACh presenta dos tipus de receptors diferents, els nicotínics i els muscarínics, i ambdós han estat àmpliament implicats en els processos d'aprenentatge i memòria. Respecte els receptors **muscarínics**, en els que ens hem centrat en el present treball, s'ha demostrat que el seu bloqueig amb escopolamina, un antagonista muscarínic competitiu, impedeix l'adquisició de nova informació i interromp el procés de consolidació de la memòria en humans (Broks i col., 1988; Drachman i Leavitt, 1974; Jones i col., 1979; Petersen, 1977) i, a més, perjudica l'execució de tasques que requereixen processos d'atenció sostinguda (Broks i col., 1988; Colquhoun, 1962; Wesnes i Warburton, 1983; 1984). En rosegadors, les infusions d'escopolamina en diferents regions cerebrals provoquen dèficits en diversos tipus de tasques com ara les que avaluen la memòria de treball (Brito i col., 1989; Broersen i col., 1994; 1995; Chudasama i Muir, 1997; Granon i col., 1995; Kim i Levin, 1996; Mishima i col., 2000, Ohno i col., 1993; Ragozzino i Kesner, 1998), memòria espacial (Nieto-Escamez i col., 2002), l'atenció (Chudasama i col., 2004; Williams i col., 1999), tasques de condicionament instrumental (Barros i col., 2002; Bianchin i col., 1999; Maruki i col., 2003; See i col., 2003), i de condicionament clàssic (Passani i col., 2001; Schroeder i Packard, 2002). A més, els ratolins genoanul.lats, knock-out, del receptor muscarínic M₁ mostren dèficits pronunciats en la consolidació i alteracions de memòria de treball (Anagnostaras i col., 2003). Aquests resultats, doncs, recolzen la idea que l'activació colinèrgica muscarínica té un paper important en la regulació dels processos cognitius.

Els **aprenentatges olfactoris** han estat un model especialment útil per estudiar el paper de l'ACh en l'aprenentatge i la memòria en rosegadors, ja que tant l'aprenentatge perceptiu olfatori com els seus correlats neurals s'han vist modulats per l'acció colinèrgica (Fletcher, 2002; Wilson, 2001; Wilson i col., 2004). El sistema olfatori rep inputs colinèrgics principalment del PB (Shipleigh i Ennis, 1996; Wenk et al., 1977) i alhora hi projecta, de manera que aquest *feedback* podria estar regulat, com a mínim en part, per la mateixa estimulació olfactiva. D'altra banda, el sentit de l'olfacte és un dels sentits més desenvolupats en rosegadors i l'aprenentatge que puguin adquirir a través de senyals olfactivus, serà un aprenentatge ecològicament rellevant i de caire naturalista per a l'animal. A més, s'ha observat que un dels símptomes pre-clínic de les malalties d'Alzheimer i de Parkinson, marcades per una forta disrupció colinèrgica, és la disfunció olfactiva prematura (Doty, 2008). Per tots aquests motius, en la present tesi ens hem proposat treballar amb dues tasques d'aprenentatge i memòria de caràcter olfactiv, la **DSO** per una banda, i la **TSPA**, per l'altra. La DSO és un aprenentatge apetitiu simple i de ràpida adquisició en el qual l'animal ha d'aprendre a discriminar entre tres estímuls

olfactoris diferents i associar un d'ells a un reforç (Sara i col., 1999). La TSPA, en canvi, tot i ser també una tasca de caire olfatori, requereix d'un tipus d'aprenentatge associatiu diferent com és l'aprenentatge relacional. Aquest aprenentatge es realitza a través d'una interacció social amb un altre rosegador en la qual l'animal associa l'aroma de l'aliment que l'altre animal ha ingerit amb un component del seu alè, i després prefereix aquest aliment aromatitzat en un test de preferència alimentària realitzat posteriorment (Galef i Wigmore, 1983).

Pel que fa a la DSO, un estudi de marcatge immunohistoquímic pel gen d'expressió immediata c-fos va mostrar un augment de més del 100% en l'expressió d'aquesta proteïna al **còrtex PL**, ubicat al còrtex prefrontal medial (CPFm), 90 minuts després de l'adquisició d'aquesta tasca (Tronel i Sara, 2002). El gen de resposta immediata c-fos es considera un indicador d'activació neural involucrat en els canvis del funcionament cel·lular lligats a la plasticitat i a l'aprenentatge (Herdegen i Leah, 1998; Herrera i Robertson, 1996), i tot i que no es coneix exactament el mecanisme a través del qual participa en les modificacions associades a l'activació neuronal, l'estudi de la seva expressió s'ha utilitzat àmpliament com a marcador d'activitat neuronal (Sagar i col., 1988). D'altra banda, estudis posteriors de bloqueig post-entrenament de receptors NMDA (N-metil-D-aspartat) i β -adrenèrgics del còrtex PL han corroborat la seva intervenció en el procés de consolidació de la DSO deteriorant-ne la retenció a les 48 hores (Tronel i Sara, 2003; Tronel i col., 2004). I a més, un estudi de registre electrofisiològic del còrtex PL va enregistrar una activitat neuronal augmentada durant l'entrenament en la tasca de DSO (Kublik i Sara, 2002). Tenint en compte aquesta forta implicació del còrtex PL en la DSO, i tenint en compte que el còrtex PL rep importants projeccions colinèrgiques (Gaykema i col., 1990; Saper, 1984; Van Eden i col., 1992; Woolf, 1991) i olfactòries (Berendse i col., 1992; Datiche i Cattarelli, 1996, Neafsey i col., 1986), ens vam plantejar si els receptors colinèrgics del còrtex PL, i més concretament els muscarínics, podrien estar intervenint també en els processos d'aprenentatge i memòria d'aquesta tasca. Per a dur a terme l'experiment vam fer ús de la infusió intracerebral de diferents dosis d'escopolamina en diferents intervals de temps per tal d'avaluar l'efecte del bloqueig d'aquests receptors sobre la DSO.

Posteriorment, per comprovar que aquesta regulació muscarínica dels aprenentatges olfactoris no es cenyís exclusivament a un tipus concret d'aprenentatge olfatori, com el discriminatiu, vam estudiar la implicació d'aquests receptors en una altra tasca olfactòria, la TSPA. La TSPA, a part de ser un paradigma que utilitza senyals olfactives, presenta diferents característiques que fan d'ella una tasca de memòria relacional, ja que la informació s'aprèn ràpidament, en un únic episodi, i implica l'expressió de la memòria en una situació d'elecció de menjar que és molt diferent del

context social en el que es duu a terme l'aprenentatge. A més, els subjectes observadors han de fer un ús flexible de la informació olfactiva ja que només un dels dos estímuls que han format l'associació durant l'aprenentatge (l'aroma de l'aliment) és present en el test de preferència per poder guiar el comportament del subjecte (Alvarez i col., 2001; Bunsey i Eichenbaum, 1995). Donat que un estudi previ havia posat de manifest que el bloqueig muscarínic pre-entrenament del còrtex PL impedia l'adquisició de la TSPA (Boix-Trelis i col., 2007), en aquest treball vam avaluar si aquests mateixos receptors estarien també involucrats en el procés de consolidació de la memòria de la TSPA, administrant l'escopolamina de manera post-entrenament.

D'altra banda, amb l'objectiu de contrastar un paper més generalitzat dels receptors muscarínics en la memòria olfactiva, concretament en la memòria de la TSPA, ens vam plantejar estudiar altres regions cerebrals. En aquest sentit, diversos estudis havien demostrat que la TSPA és una tasca dependent d'**hipocamp** (HPC) ja que és sensible a la seva lesió o manipulació, tant per la lesió de la seva part dorsal (HPCd) (Winocur, 1990), de l'HPCd conjuntament amb la seva part ventral (HPCv) (Ross i Eichenbaum, 2006; Winocur i col., 2001), així com per la lesió de l'HPC i el *subiculum* (SUB) (Alvarez i col., 2001; Bunsey i Eichenbaum, 1995; Clark i col., 2002); tot i que alguns estudis han obtingut resultats contradictoris (Burton i col., 2000). A més, treballs amb ratolins transgènics per diferents subregions de la formació hipocampal han posat de manifest també certs dèficits per a la TSPA (Giese i col., 1998; Jeon i col., 2007; Mayeux-Portas i col., 2000; Rampon i Tsien, 2000; Taylor i col., 2008). Més recentment, alguns estudis d'expressió de c-fos i p-CREB han assenyalat un paper més crític de la regió ventral/temporal de l'HPC en la regulació d'aquesta tasca que de la regió dorsal/septal (Countryman i col., 2005b; Ross i Eichenbaum, 2006; Smith i col., 2007). Tenint present aquest paper crític de l'HPCv en la TSPA, més concretament en la consolidació de la TSPA ja que els estudis de marcatge immunohistoquímic són realitzats post-entrenament, i considerant que l'HPCv té connexions olfactives (amb el còrtex olfactori i el bulb olfactori) i colinèrgiques (*septum* i banda diagonal de Broca [BDB]), ens vam plantejar la possible participació dels receptors muscarínics de l'HPCv en la consolidació de la TSPA. Un altre motiu pel qual vam voler estudiar el paper dels receptors muscarínics de l'HPCv sobre la TSPA és que l'HPCv, a diferència de l'HPCd, projecta directament sobre el CPFm (veure apartat 2.2.1), el qual s'havia vist implicat anteriorment en aquesta tasca (Boix-Trelis i col., 2007).

Finalment, una altra estructura cerebral íntimament relacionada amb la memòria olfactiva ha estat l'amígdala, i en concret, **el nucli BL de l'amígdala**. El nucli BL presenta una gran densitat d'ACh degut principalment a les projeccions de les neurones colinèrgiques dels nuclis basal magnocel·lular (NBM)/substància *innominata* (SI) (Price i

col., 1987), i s'ha demostrat que el nucli BL de l'amígdala és l'àrea que rep la major projecció colinèrgica des del PB (Amaral i col., 1992). A més, el nucli BL és una de les regions que rep un major nombre d'*inputs* olfactoris des del còrtex piriforme (Pare, 2003) i estudis de registre electrofisiològic han mostrat una resposta neural selectiva de les cèl·lules d'aquest nucli davant d'estímuls olfactivs (Rosenkranz i Grace, 2002; Sevelinges i col., 2004). Altres estudis, també de registre electrofisiològic, han observat l'activació específica de les neurones del nucli BL durant l'aprenentatge d'una tasca de discriminació olfactiva (Schoenbaum i col., 1998; 1999; 2000) així com durant el seu *reversal* (Schoenbaum i col., 1999; 2000). Tanmateix la seva implicació en la TSPA és controvertida ja que un estudi d'inactivació pre-entrenament del nucli BL amb muscimol, un agonista GABAèrgic, va descriure un deteriorament de la tasca en un test a les 24 hores i en un test als 7 dies (Wang i col., 2006), mentre que un estudi de lesió pre-entrenament no va mostrar cap afectació de la TSPA ni en un test realitzat immediatament després de l'entrenament, ni a les 24 hores (Burton i col., 2000). Amb tot, aquest últim treball presentava certes característiques en el protocol experimental que podrien explicar la manca de dèficits de la lesió del nucli BL. Pel que fa al estudi de marcatge de gens d'expressió immediata com el c-fos, els resultats continuen essent contradictoris, ja que per una banda s'ha descrit un augment significatiu de l'activitat neuronal del nucli BL 90 minuts després de l'adquisició de la DSO (Tronel i Sara, 2002), i per altra banda un altre estudi de marcatge de c-Fos no va observar cap augment en la seva expressió ni immediatament després de l'adquisició de la TSPA, ni 24 o 48 hores després (Smith i col., 2007). Així doncs, plantejada aquesta controvèrsia sobre la possible intervenció del nucli BL en la TSPA, i donat que és una regió d'important confluència de projeccions colinèrgiques i olfactivs, vam estudiar el paper dels receptors muscarínics d'aquesta estructura en l'adquisició de la TSPA, intentant aclarir així, les discrepàncies observades en altres estudis.

En resum, les dades presents a la literatura ens indiquen 1) que l'ACh és un neurotransmissor clau en la modulació de l'aprenentatge i la memòria, 2) que l'antagonisme muscarínic mitjançant la infusió d'escopolamina intracerebral és capaç d'impedir processos d'aprenentatge i memòria, 3) que les projeccions colinèrgiques estan implicades en la modulació de la memòria olfactiva, 4) que els receptors NMDA i β -adrenèrgics del còrtex PL, una de les regions diana del PB i de diferents estructures olfactivs, són necessaris per a la consolidació de la DSO, 5) que l'HPCv, una altra regió diana del PB i del còrtex olfactiv, sembla estar especialment implicat en la consolidació de la TSPA i 6) que el nucli BL de l'amígdala, la regió que rep majors projeccions colinèrgiques del PB i olfactivs del còrtex piriforme, presenta certa controvèrsia respecte a la seva implicació en la TSPA. Així doncs, tenint en compte aquests antecedents, en la present tesi doctoral ens vam plantejar la **hipòtesi** que els

receptors muscarínics d'aquestes tres regions cerebrals, el còrtex PL, l'HPCv i el nucli BL de l'amígdala, podrien participar en l'aprenentatge i la memòria olfactiva. Per avaluar aquesta hipòtesi ens vam plantejar els següents **objectius** generals:

1. Investigar si el bloqueig muscarínic del còrtex PL pre-entrenament (amb dues dosis d'escopolamina, 5µg i 20µg) impedeix l'aprenentatge de la DSO, avaluant la seva adquisició i la seva retenció a les 24 hores.
2. Avaluar si el bloqueig dels receptors muscarínics del còrtex PL en dos intervals post-entrenament (immediatament o 1 hora després de l'adquisició) és capaç d'interrompre el procés de consolidació de la DSO, avaluant la seva retenció a les 24 hores.
3. Analitzar si el bloqueig muscarínic del còrtex PL realitzat immediatament post-entrenament deteriora el procés de consolidació de la TSPA realitzant un test de preferència alimentària 24 hores després de la interacció social.
4. Estudiar si el bloqueig de la transmissió muscarínica de l'HPCv realitzat immediatament post-entrenament deteriora el procés de consolidació de la TSPA realitzant un test de preferència alimentària 24 hores després de la interacció social.
5. Avaluar si l'antagonisme muscarínic pre-entrenament en el nucli BL de l'amígdala és capaç de deteriorar l'adquisició de la TSPA, analitzant el test de preferència alimentària a les 24 hores.

MARC TEÒRIC I
ANTECEDENTS
EXPERIMENTALS

III. MARC TEÒRIC I ANTECEDENTS EXPERIMENTALS

1. MODULACIÓ COLINÈRGICA DE L'APRENTATGE I LA MEMÒRIA

1.1 EI SISTEMA COLINÈRGIC

L'**ACh** va ser identificada per primera vegada com a compost orgànic l'any 1914 per Henry Hallett Dale, i confirmada després com a neurotransmissor, essent el primer neurotransmissor identificat, per Otto Loewi. Per aquest descobriment ambdós van rebre el premi Nobel en Fisiologia i Medicina l'any 1936.

La síntesi de l'ACh es duu a terme en el botó terminal de la neurona a partir de la Colina i de l'Acetil-CoA, derivats del metabolisme de la glucosa, a través de l'enzim Colina Acetil transferasa, i la seva fórmula química és $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ (Figura 1). Un cop realitzada la seva funció l'ACh es degrada ràpidament a través de l'enzim postsinàptic acetil colinesterasa, que s'uneix específicament a l'ACh, trencant-la en dues molècules i alliberant els propis precursors de la seva síntesi, l'acetat i la colina.

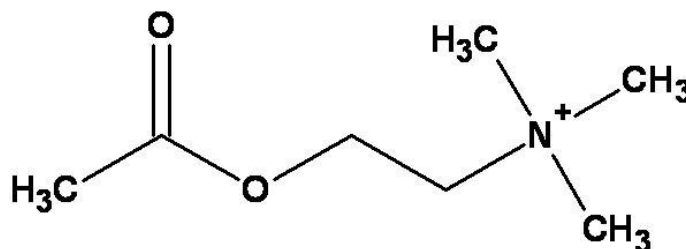


Figura 1. Composició química de l'Acetilcolina

L'ACh està àmpliament distribuïda tant en el sistema nerviós central com en el sistema nerviós perifèric, i agrupa dos tipus de receptors diferents, un ionotròpic i un altre metabotròpic. El receptor de tipus ionotròpic respon davant la nicotina, un alcaloide que contenen les fulles del tabac, per la qual cosa rep el nom de **receptor nicotínic**. Històricament, aquest receptor ha suscitat força interès degut a la Miastènia Gravis, una malaltia autoimmune greu que es caracteritza per debilitat muscular i fatiga, i que es dona quan el cos produeix anticossos contra els receptors nicotínics de forma inapropiada, inhibint així la transmissió de senyals de l'ACh. El receptor metabotròpic de l'ACh respon davant la muscarina, un alcaloide que es troba en el bolet verinós *Amanita muscaria*, raó per la qual se l'anomena **receptor muscarínic**. Aquest tipus de receptor, al ser metabotròpic i necessitar l'acció d'un segon missatger, produeix respostes més lentes i més perllongades en el temps que els receptors nicotínics. Com a mínim

existeixen cinc tipus de receptors muscarínics segons les propietats discriminatòries dels lligands selectius, M_1 - M_5 (Bonner i col., 1987), i d'entre aquests cinc els més coneguts i estudiats són els receptors M_1 i M_2 . Estudis immunohistoquímics han observat que els receptors M_1 es localitzen exclusivament en els somes cel·lulars i en les dendrites proximals de les neurones i que els receptors M_2 es localitzen principalment en els axons pre-sinàptics i en menor mesura en les espines post-sinàptiques i en petites dendrites (Mrzljak i col., 1993).

S'han descrit nombrosos agonistes i antagonistes dels receptors muscarínics. Entre els principals agonistes muscarínics es troben l'ACh, la muscarina, el carbacol, la meta colina, el betanecol, la pilocarpina, la arecolina i la oxotremorina. Pel que fa als antagonistes muscarínics s'han descrit l'atropina, la benzo tropina, el quinuclidinilbromur, la pirenzepina i l'escopolamina (Bradford, 1988). Aquesta última té un especial interès pel nostre treball ja que és el fàrmac que hem utilitzat en els nostres experiments per a estudiar els efectes del bloqueig dels receptors muscarínics en diferents àrees cerebrals sobre diferents paradigmes conductuals. L'**escopolamina** és un alcaloide que s'extreu de les plantes de la família de les solanàcies, és una substància molt afí a l'atropina que es troba en la belladona (*Atropa belladonna*) i la seva fórmula química és $C_{17}H_{21}NO_4$ (Figura 2). En la literatura científica també se l'anomena hioscina i difereix de l'atropina en un sol pont d'oxigen entre els àtoms de carbó 6 i 7, amb la qual cosa li és més fàcil penetrar la barrera hematoencefàlica. L'escopolamina és un antagonista muscarínic dels receptors colinèrgics M_1 i M_2 de caràcter competitiu, de manera que s'uneix a aquests receptors i, sense que realitzi cap acció sobre el receptor, impedeix que l'ACh s'hi uneixi i que, per tant, es dugui a terme la transmissió muscarínica (Brunton, 2006). L'efecte màxim es dona en 1 hora després de l'administració i posteriorment disminueix poc a poc fins que desapareixen els efectes al cap de 5-6 hores (Sipos i col., 1999). Després es metabolitza en el fetge en àcid tròpic i escopina i només un 10% s'excreta pel ronyó sense metabolitzar-se.

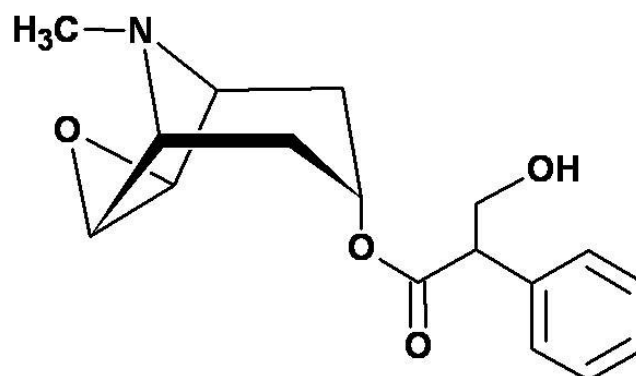


Figura 2. Composició química de l'Escopolamina

Pel que fa a les vies d'ACh, els axons i els botons terminals de les neurones colinèrgiques estan àmpliament distribuïts per tot el cervell, però existeixen dues regions específiques des de les que s'originen la major part de les projeccions colinèrgiques: el sistema prosencefàlic basal i el sistema pontomesencefàlic (Figura 3).

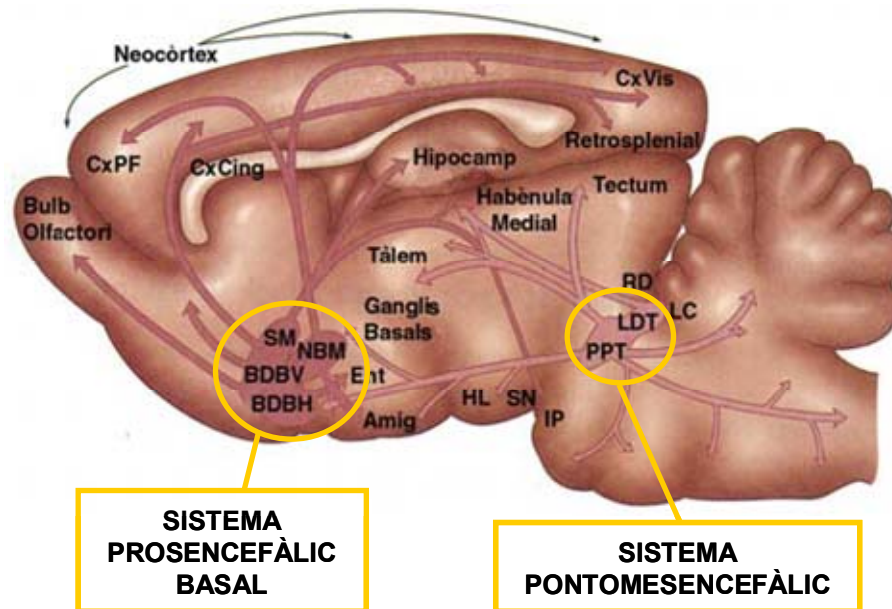


Figura 3. Sistema colinèrgic central de la ratxa. L'escorça cerebral està innervada principalment pel sistema del prosencefàlic basal. Les zones subcorticals, en canvi, reben projeccions colinèrgiques majoritàriament del sistema pontomesencefàlic. [Amig: amígdala; BDBH: banda diagonal de Broca, branca horitzontal; BDBV: banda diagonal de Broca, branca vertical; CxCing: còrtex cingulat; CxPF: còrtex prefrontal; CxVis: còrtex visual; Ent: còrtex entorrinal; HL: hipotàlem lateral; IP: nuclis interpeduncular; LC: *locus coeruleus*; LDT: nuclis laterodorsal mesencefàlic; NBM: nuclis basal magnocel·lular; PPT: nuclis pedunculopòntic tegmental mesencefàlic; RD: rafe dorsal; SM: *septum* medial; SN: substància negra]. Adaptat de J. W. Kalat, 2001

Mesulam i col. (1983) van diferenciar i classificar, dins d'aquestes dues regions cerebrals, els següents grups cel·lulars colinèrgics: dins dels grups colinèrgics del prosencefàlic basal, van definir el CH1 o nucli septal medial (SM), el CH2 o branca vertical del nucli de la banda diagonal de Broca (BDBV), el CH3 o branca horitzontal de la banda diagonal de Broca (BDBh) i el grup CH4 o NBM. Respecte als grups colinèrgics pertanyents al sistema colinèrgic posterior o pontomesencefàlic van diferenciar dos nuclis, el CH5 o nucli pedunculopòntic tegmental i el CH6 o nucli laterodorsal tegmental. A part d'aquests grups cel·lulars, existeixen d'altres nuclis colinèrgics al cervell amb importants grups d'interneurones colinèrgiques com són el nucli caudat, el putamen i el nucli *accumbens*.

Els nuclis colinèrgics del PB han rebut més atenció que el sistema pontomesencefàlic perquè s'han vist àmpliament relacionats amb la facilitació de

l'aprenentatge, amb la formació de determinats tipus de memòria i amb els processos atencionals, i sobretot, perquè la disfunció d'aquest sistema colinèrgic s'ha observat en trastorns neurodegeneratius com la malaltia d'Alzheimer.

1.2 L'ACETILCOLINA EN L'APRENTATGE

Molts estudis han posat de manifest la important participació colinèrgica en la modulació de diverses funcions cognitives (revisat a Gold, 2003; Hasselmo, 2006 i Power, 2003), proposant que l'ACh participaria en més d'una funció cognitiva. En aquest sentit, Sarter i Bruno (1997) afirmen que un neurotransmissor tan estès en el cervell com l'ACh és poc probable que tingui una sola funció, de manera que s'ha atorgat a l'ACh un paper modulador en diverses funcions com ara la regulació de l'arousal cortical, la selecció d'estímul i l'atenció, la identificació de la novetat, la flexibilitat conductual o el processament temporal d'estímul, funcions crítiques totes elles per a l'aprenentatge i formació de la memòria.

Els primers treballs que van relacionar l'ACh amb l'aprenentatge i la memòria es remunten a més de 50 anys enrere (Bures i col., 1962; Buresova i col., 1964; Cardo, 1959; Carlton, 1963; Herz, 1960; Krech i col., 1959; Platt i Wickens, 1950; Whitehouse, 1964). Des de llavors, han sigut molts els autors que en les últimes dècades han mostrat que l'ACh, a través de les projeccions colinèrgiques del PB, és capaç de modular l'aprenentatge i la memòria (Disterhoft i col., 1999; Dutar i col., 1995; Everitt i Robbins, 1997, Hasselmo, 1999; Iversen, 1998; Pepeu i Giovannini, 2004; Sarter i Bruno, 2000; Sarter i col., 1999; Vale-Martinez i col., 2002; Van der Zee i Luiten, 1999; Woolf, 1998), i molts els treballs que han relacionat la pèrdua de funcions colinèrgiques amb els dèficits cognitius que es presenten en la malaltia d'Alzheimer (Auld i col., 2002; Bartus i col., 1982; Bartus, 2000; Coyle i col., 1983; Mesulam, 2004; Schliebs i Arendt, 2006; Whitehouse i col., 1982; Winkler i col., 1998; Yan i Feng, 2004). La pèrdua de neurones colinèrgiques del PB també s'ha relacionat amb altres trastorns com la malaltia de Parkinson (Arendt i col., 1983; Bohnen i col., 2003; Jellinger, 1991; Whitehouse i col., 1983), la síndrome de Down, la paràlisi supranuclear progressiva, la malaltia de Creutzfeld-Jakob (Arendt i col., 1984), la síndrome de Korsakoff (Terry i Buccafusco, 2003), l'alcoholisme crònic (Arendt, 1994) i els traumatismes cerebrals (Salmond i col., 2005).

La importància de l'ACh en la modulació de l'aprenentatge s'ha vist reforçada per un seguit de treballs farmacològics que demostren que interferint o facilitant la funció colinèrgica generalment es deteriora o es potencia l'aprenentatge i la memòria,

respectivament. D'aquesta manera, estudis en humans han demostrat que el bloqueig muscarínic mitjançant l'administració sistèmica d'escopolamina pre-entrenament deteriora tant l'aprenentatge de noves memòries (Atri i col., 2004; Beatty i col., 1986; Crow i Grove-White, 1973; Drachman i Leavitt, 1974; Ghoneim i Mewaldt, 1975; Sherman i col., 2003) com la memòria de treball (Green i col., 2005). Estudis en rates, on la infusió d'escopolamina pre-entrenament és intracerebral, han permès corroborar aquest deteriorament en l'aprenentatge de diverses tasques en regions cerebrals concretes com l'escorça perirínica (Abe i Iwasaki, 2001; Abe i col., 2004; Warburton i col., 2003; Winters i Bussey, 2005), l'HPC (Blokland i col., 1992; Gale i col., 2001; Rogers i Kesner, 2003; 2004), el SM (Elvander i col., 2004), l'amígdala (McIntyre i col., 1998), el còrtex insular (Bermúdez-Rattoni, 2007; Ferreira i col., 2002; Gutiérrez i col., 2003; Miranda i Naor i Dudai, 1996; Ramírez-Lugo i col., 2003), el nucli *accumbens* (Ramírez-Lugo i col., 2006) i el còrtex PL (Boix-Trelis i col., 2007; Chudasama i col., 2004).

Tot i que aquests estudis apunten clarament a un paper de l'ACh en l'aprenentatge, no podem descartar que els dèficits observats en aquests treballs puguin ser deguts a un deteriorament dels processos atencional. En aquest sentit són molts els estudis que, amb lesions immunotòxiques, manipulacions farmacològiques, microdiàlisi *in vivo* o registres electrofisiològics, han involucrat les projeccions colinèrgiques del PB al còrtex amb l'atenció, concretament amb la detecció, la selecció, el processament i l'associació d'estímuls (Chiba i col., 1995; Everitt i Robins, 1997; Gill i col., 1998; 2000; Himmelheber i col., 2000; Holley i col., 1995; Kozak i col., 2006; McGaughy i Sarter, 1995; 1998; 1999; McGaughy i col., 1996; 2000; Muir i col., 1994; Parikh i col., 2007; Parikh i Sarter, 2008; Passetti i col., 2000; Sarter i Bruno, 1997; 2000; Sarter i col., 1999; 2001; 2005; Turchi i Sarter, 1997; 2000). Tots aquests estudis recolzen la hipòtesi que els inputs colinèrgics corticals medien diverses funcions atencionals, com l'atenció sostinguda, l'atenció selectiva i l'atenció dividida, de manera que no podem descartar el paper de l'ACh en els processos atencionals a l'hora d'interpretar dèficits en l'aprenentatge d'una tasca després de lesions colinèrgiques o de bloqueig de receptors.

Més recentment, estudis de microdiàlisi han pogut ampliar una mica més la visió del paper de l'ACh en l'aprenentatge. En aquest sentit, molts treballs han observat un augment en l'alliberació d'ACh en diferents àrees cerebrals durant diferents tipus d'aprenentatges (Arnold i col., 2002; Everitt i Robbins 1997; Fadda i col., 1996; 2000; Mark i col., 1995; Miranda i col., 2000; Orsetti i col., 1996; Pepeu i Giovannini, 2004; Pych i col., 2005a; 2005b; Ragozzino i Choi, 2004; Yamamuro i col., 1995) i davant la presentació de nous estímuls (Aloisi i col., 1997; Inglis i Fibiger, 1995; Miranda i col., 2000). A més, altres estudis han observat que el deteriorament o la facilitació de

l'aprenentatge deguts a una intervenció farmacològica, correlaciona amb una disminució o un augment, respectivament, en l'alliberació d'ACh en estructures claus per a l'aprenentatge com l'HPC (Darnaudéry i col., 2000; 2002; Durkin i col., 1992; Elvander i col., 2004; Elvander i Ogren, 2005; Gorman i col., 1994; Ogren i col., 1996; Ragozzino i Gold, 1995; Ragozzino i col., 1994; 1996; 1998; Stefani i Gold, 2001).

D'altra banda, s'ha proposat que l'ACh intervé com a neuromodulador de l'activació de diferents sistemes neurals involucrats en l'aprenentatge i la memòria, com la formació hipocampal, l'estriat, l'amígdala o l'escorça cerebral. Diversos treballs han mostrat que els diferents sistemes neurals tant poden col·laborar com competir entre ells a l'hora de dur-se a terme l'aprenentatge (McIntyre i col., 2002; 2003a; 2003b). En aquest sentit, s'ha vist que l'alliberació d'ACh a l'amígdala durant l'aprenentatge d'una tasca hipocamp-dependent correlaciona positivament amb una millor realització de la tasca, mentre que l'alliberació d'ACh a l'HPC durant l'aprenentatge d'una tasca amígdalo-dependent correlaciona negativament amb una bona realització de la tasca (McIntyre i col., 2002). Així doncs, l'ACh intervindria com a neuromodulador facilitador o inhibidor dependent del substrat neural implicat en els diferents tipus d'aprenentatges.

A aquests estudis també s'hi sumen d'altres que han examinat la participació de l'ACh en processos de plasticitat neural subjacents a funcions cognitives com l'aprenentatge i la memòria (revisat a Gu, 2002). Per una banda, molts autors han involucrat l'ACh amb els fenòmens de potenciació i depressió a llarg termini (Dringenberg i col., 2008; Doralp i Leung, 2008; Fernández de Sevilla i col., 2008; Ge i Dani, 2005; Hirotsu i col., 1989; Ito i col., 1988; Li i col., 2007; Lopes Aguiar i col., 2008; Luo i col., 2008; McBay i col., 2007; McCutchen i col., 2006; Shinoe i col., 2005; Tanaka i col., 1989; Warburton i col., 2003) i d'altra banda, s'ha observat que l'ACh produeix un augment perdurable en les respostes sinàptiques de les neurones hipocampals de CA1, mitjançant la potenciació selectiva de les respostes mediades pels receptors NMDA (Markram i Segal, 1990). S'ha constatat que l'ACh pot modular segons missatgers intracel·lulars, com l'inositol fosfatidil, augmentant el nivell intracel·lular del calci, i augmentant l'amplitud de la plasticitat sinàptica dependent dels receptors NMDA (Markram i Segal, 1992). A més, s'ha posat de manifest que l'activació dels receptors muscarínics redueix la permeabilitat de la membrana cel·lular al potassi en les neurones corticals (McCormick i Prince, 1985), de manera que podria facilitar la despolarització en resposta als *inputs* excitadors glutamatèrgics. S'ha obtingut evidència directa d'aquest fenomen gràcies a experiments *in vitro* (Bröcher i col., 1992; Kirkwood i col., 1999), en els que s'ha observat que l'administració d'agonistes muscarínics augmenta la resposta de despolarització de neurones piramidals corticals en resposta al glutamat. Finalment, també s'ha demostrat que l'activació dels receptors M₁ estimula la proteïna cinasa C

(PKC) facilitant així la funció dels receptors NMDA. Totes aquestes accions de l'ACh augmenten la probabilitat de què un estímul excitador arribi al llindar d'activació dels receptors NMDA, que determina les modificacions de la transmissió sinàptica en el còrtex lligades a la plasticitat. Per últim, molts estudis han involucrat el sistema colinèrgic en processos de reorganització de mapes corticals tant del còrtex somatosensorial, com de l'auditiu i del visual, i en canvis en els potencials evocats (e.g. Ashe i col., 1989; Bakin i Weinberger, 1996; Baskerville i col., 1997; Bear i Singer, 1986; Bjordahl i col., 1998; Dimyan i Weinberger, 1999; Disterhoft i col., 1999; Feig i Lipton, 1993; Greuel i col., 1988; Gu i Singer, 1989; 1993; Juliano i col., 1991; Kilgard i Merzenich, 1998; 2002; Maalouf i col., 1998; McKenna i col., 1989; Metherate i Weinberger, 1989; 1990; Rasmusson i Dykes, 1988; Sachdev i col., 1998; Webster i col., 1991; Weinberger, 1998).

1.3 L'ACETILCOLINA EN LA CONSOLIDACIÓ DE LA MEMÒRIA

Tot i que els primers estudis farmacològics que es van dur a terme investigaven els efectes sobre l'aprenentatge, aviat es va començar a estudiar l'efecte d'administrar aquests fàrmacs després de l'aprenentatge, per a poder estudiar el paper de l'ACh sobre la consolidació de la memòria (revisat a Power i col., 2003), evitant a més els possibles efectes sobre la motivació, el processament sensorial o l'atenció que es poden produir en les intervencions pre-entrenament (Breen i McGaugh, 1961; McGaugh, 1966). Fins el dia d'avui són molts els estudis que han observat un deteriorament o una facilitació de la formació de la memòria administrant fàrmacs anticolinèrgics o colinèrgics, respectivament, després de l'entrenament. A més, aquests estudis han posat de manifest que l'efectivitat del fàrmac disminueix a l'augmentar la demora de l'administració després de finalitzar l'entrenament, indicant així que l'efecte de la droga sobre la memòria es deu a una intervenció en la consolidació de la memòria (Baratti i col., 1979; Hunter i col., 1977; Kopf i col., 1998; McGaugh i Herz, 1972; Rudy, 1996; Schroeder i Packard, 2002; Stratton i Petrinovich, 1963). A més, també s'han dut a terme estudis de microdiàlisi que han observat nivells elevats d'ACh a l'HPC i a l'escorça cerebral després de diversos tipus d'aprenentatges, posant de manifest que l'alliberació d'ACh endògena està relacionada amb la consolidació de la memòria a llarg termini (Kopf i col., 2001; Ragozzino i col., 1996; Toumane i col., 1988).

En aquesta línia, els investigadors s'han centrat en sistemes de memòria concrets. Primerament, els estudis d'intervenció colinèrgica post-entrenament sobre el nucli BL de l'amígdala, han pogut constatar el paper modulador de l'ACh sobre la consolidació de

diferents tasques conductuals com la preferència condicionada a un lloc o el condicionament clàssic de por (Dalmaz i col., 1993; Introini-Collison i col., 1996; Izquierdo i col., 1992; McIntyre i col., 1998; Passani i col., 2001; Power i col., 2000; Power i McGaugh, 2002; Salinas i col., 1997; Schroeder i Packard, 2002; Vazdarjanova i McGaugh, 1999). D'altres treballs han investigat aquesta modulació colinèrgica de la consolidació en estructures cerebrals diferents, com l'estriat (Packard i col., 1996; Prado-Alcala i col., 1980; Quirarte i col., 1994) l'HPC (Farr i col., 2000; Izquierdo i col., 1992; Jerusalinsky i col., 1993; 1995; Rosat i col., 1992; Wallenstein i Vago, 2001), el còrtex cingulat anterior (AC) (Malin i col., 2002; Riekkinen i col., 1995), el còrtex insular (Gutiérrez i col., 2003b; Miranda i Bermúdez-Rattoni, 2007) i l'escorça perirínica (Gutiérrez i col., 2004). Aquests darrers treballs han demostrat que efectivament l'ACh tindria un paper crític en els processos de consolidació i formació de la memòria, i que aquest rol no seria específic d'una regió cerebral concreta. Amb tot, d'altres estudis han aportat resultats contradictoris sobre aquesta participació de l'ACh en la consolidació de la memòria. En aquest sentit, Winters i col. (2006) van observar una facilitació de la memòria de reconeixement d'objectes injectant escopolamina en l'escorça perirínica després de l'aprenentatge. Així mateix, estudis recents en humans també han mostrat que bloquejant els receptors muscarínics després de l'aprenentatge es facilita la consolidació de la memòria de tipus declaratiu, i que augmentant l'ACh es deteriora (Gais i Born, 2004; Rasch i col., 2006).

Així doncs, existeixen dues teories contraposades sobre la rellevància de l'ACh en la consolidació de la memòria. Per un costat, la teoria de Hasselmo (Hasselmo, 1999; 2006; Hasselmo i McGaughy, 2004) postula que serien necessaris nivells elevats d'ACh per a l'adquisició d'una tasca de memòria declarativa i nivells baixos per a la seva consolidació. Durant l'adquisició, l'ACh estaria inhibint els feedbacks excitadors entre les diferents parts del sistema hipocampal, disminuint així el risc de distorsió de la informació que està essent adquirida. En canvi, durant la consolidació de la memòria, els nivells d'ACh haurien de disminuir dràsticament, especialment durant el son d'ones lentes o durant una vigília relaxada, per a donar pas als feedbacks excitadors de la formació hipocampal i el neocòrtex per poder enfortir les seves connexions i associacions. D'altra banda, com ja s'ha comentat, molts altres estudis han demostrat que diversos tractaments anticolinèrgics post-entrenament deterioren la consolidació de la memòria de diverses tasques com la por condicionada, l'evitació activa o la preferència condicionada a un lloc (Bianchin i col., 1999; Power i McGaugh, 2002; Rudy, 1996; Schroeder i Packard, 2002), mentre que agents colinèrgics milloren aquestes tasques (Farr i col., 2000; Vazdarjanova i McGaugh, 1999). En aquest sentit, Power (2004) subscriu el paper facilitador i neuromodulador de l'ACh en l'aprenentatge, però defensa que elevats nivells d'ACh durant la vigília també serien necessaris per a la consolidació

de la memòria, i que només seria necessari que l'ACh disminuís per a una bona consolidació durant el son d'ones lentes. Tanmateix, aquesta controvèrsia podria veure's resolta pel tipus de tasques implicades en uns i altres estudis, ja que Hasselmo defensa que l'ACh seria necessària per a l'adquisició, però no per a la consolidació, de paradigmes de memòria declarativa, com el reconeixement d'objectes (Winters i col., 2006), mentre que els altres treballs han utilitzat tasques implícites amb forta càrrega emocional, en les que l'amígdala estaria jugant un paper important.

1.4 L'ACETILCOLINA I LA MEMÒRIA OLFACTÒRIA

El sistema olfatori rep inputs colinèrgics principalment del PB (Shiplely i Ennis, 1996; Wenk i col., 1977) tot i que també existeix una petita població de neurones colinèrgiques intrínseques al mateix bulb olfatori i al còrtex piriforme (Phelps et al., 1992). El PB, a part d'enviar projeccions colinèrgiques cap a aquestes dues estructures, rep alhora *inputs* des del sistema olfatori (Broadwell, 1975; Linster i Hasselmo, 2000) de manera que, aquest *feedback* podria estar regulat, com a mínim en part, per la mateixa estimulació olfactiva. A més, diversos estudis han observat que l'ACh modula l'activitat neuronal de les estructures olfactòries principals. En el bulb olfatori, el primer processador central de la via olfactiva, l'ACh modula l'activitat de les neurones de sortida i l'activitat de les interneurons a través tant dels receptors muscarínics com dels nicotínics (Castillo i col., 1999; Elaagouby i col. 1991; Nickell i Shiplely, 1988; Ravel i col., 1990), i en el còrtex piriforme, modula la transmissió sinàptica i l'excitabilitat de les neurones piramidals (Hasselmo i Bower, 1992; Linster i col., 1999; Rosin i col., 1999). A més, l'ACh també potencia, en ambdues estructures, algunes formes de plasticitat neuronal (Elaagouby i Gervais, 1992; Hasselmo i Barkai, 1995; Saar i col., 2001).

Els aprenentatges olfactoris han estat un model especialment útil per estudiar el paper de l'ACh ja que tant l'aprenentatge perceptiu olfatori com els seus correlats neurals s'han vist modulats per l'acció de l'ACh (Fletcher i Wilson, 2002; Wilson, 2001; Wilson i col., 2004). Així doncs, s'ha observat que la disrupció de la funció colinèrgica produeix un deteriorament de diferents formes d'aprenentatge i memòria olfactiva. Per exemple, les lesions selectives colinèrgiques localitzades en diferents nuclis del PB produeixen dèficits en tasques de memòria associativa olfactiva, com la TSPA (Vale-Martinez i col., 2002) i augmenten la generalització entre olors similars (Linster i col., 2001). Així mateix, l'administració sistèmica i al bulb olfatori d'escopolamina deteriora també diverses tasques de base olfactiva com l'habitució simple, l'aprenentatge d'estratègies, l'aprenentatge perceptiu i l'aparellament demorat (De Rosa i Hasselmo,

2000; Ferreira i col., 1999; Fletcher i Wilson, 2002; Hunter i Murray, 1989; Ravel i col., 1992; Ravel i col., 1994; Saar i col., 2001). Finalment, s'ha vist que l'administració d'agonistes colinèrgics augmenta la discriminació d'olors i millora l'aprenentatge d'estratègies olfactòries (Doty i col., 1999; Saar i col., 2001), mentre que la infusió d'ACh directament al bulb olfactori produeix un augment immediat de la seva excitabilitat (Elaagouby i col., 1991) que, a més, perdura en el temps (Elaagouby i Gervais, 1992).

Així doncs, aquestes dades ens indueixen a pensar que els paradigmes d'aprenentatge basats en senyals olfactòries constitueixen un model d'elecció, en rosegadors, per a avaluar el paper del sistema colinèrgic, i en especial dels receptors muscarínics, en processos cognitius com l'aprenentatge i la consolidació de la memòria. A més, els models d'aprenentatge olfactori són, en general, models de caire naturalista i relativament fàcils de realitzar donat que són aprenentatges pels quals els rosegadors estan biològicament preparats, de manera que esdevenen models força vàlids en els que basar l'estudi dels processos cognitius.

D'altra banda, resulta especialment rellevant el fet que un dels símptomes pre-clínic que s'han detectat en la malaltia d'Alzheimer i en la malaltia de Parkinson és la presència d'una disfunció olfactiva prematura (Doty, 2008). En aquest sentit, s'ha observat que aproximadament un 90% dels pacients d'Alzheimer i Parkinson presenten dèficits en l'olfacció en els estadis més inicials de les malalties, i aquests dèficits han estat detectats tan amb test psicofísics com amb proves electrofisiològiques (Doty, 2003). A més, s'han detectat diferents marcadors neuropatològics com ara pèrdua cel·lular, plaques neurítiques, cabdells neurofibril·lars i cossos de Lewy, de forma prematura en estructures com el bulb olfactori i el nucli olfactori anterior, que correlacionen, a més, amb la severitat de la malaltia (Attems i Jellinger, 2006; Kovacs i col., 2001; Ohm i Break, 1987; Pearce i col., 1995).

2. SISTEMES NEURALS INVOLUCRATS EN L'APRENENTATGE I LA MEMÒRIA

En el present treball s'han seleccionat diferents sistemes neurals involucrats en l'aprenentatge i la memòria, que reben, alhora, una forta projecció colinèrgica així com olfactiva, per tal d'estudiar el paper de la transmissió muscarínica d'aquestes regions en l'aprenentatge i la consolidació de diferents paradigmes olfactivos.

2.1 EL CÒRTEX PRELÍMBIC

2.1.1 Neuroanatomia i Neuroquímica

Anatòmicament, el còrtex PL forma part del còrtex prefrontal (CPF), regió que es localitza en la porció més rostral del lòbul frontal. El CPF s'ha definit tradicionalment com la part del lòbul frontal que rep la majoria de projeccions del nucli mediodorsal del tàlem (MD) (Rose i Woolsey, 1948), i segons aquesta definició, la majoria d'espècies de vertebrats contenen una regió prefrontal en la part rostral de l'encèfal. En humans, el CPF constitueix gairebé el 30% de tota l'escorça cerebral i se sap que és l'escorça de mielinització més tardana. Brodmann (1909) va anomenar aquesta regió "*regio frontalis*" i la va localitzar a les àrees 8-13, 24, 32 i 44-47 del mapa citoarquitectònic que va proposar l'any 1909 (Figura 4) (Fuster, 1997). El CPF és l'escorça filogenèticament més moderna i gràcies a diversos estudis de lesions en humans s'ha pogut dividir en tres regions diferents: la regió dorsolateral, la regió orbitofrontal i la regió cingulada anterior. En primats no humans, el CPF comprèn les àrees 8-13, 24, 32, 46 i 47 del mapa citoarquitectònic de Brodmann (Figura 4) i es pot dividir en dues regions principals: l'orbitomedial i la dorsolateral (Fuster, 1997).

En rates, el CPF es divideix generalment en tres regions topològicament diferents: una regió medial, una regió lateral i una regió ventral (Figura 4). La regió medial, o CPFm, constitueix la major part de la paret medial de l'hemisferi i delimita pel seu pol posterior i dorsal amb el genoll del cos callós. El CPFm comprèn alhora cinc regions (de dorsal a ventral): el còrtex precentral (PRC), el còrtex AC, el còrtex PL, el còrtex infralímbic (IL) i el còrtex orbital medial. La regió més lateral del CPF està localitzada a la part més anterior del solc rínic i es subdivideix en còrtex insular agranular dorsal i ventral (AID, AIV) i el còrtex orbital lateral. Per últim, la zona més ventral, ubicada per sobre de la part més caudal del bulb olfactiv i dorsal al solc rínic, inclou el còrtex orbital ventral i el còrtex orbital ventrolateral (Dalley i col., 2004a, Granon i Poucet, 2000; Heidbreder i Groenewegen, 2003).

Un dels majors obstacles en la recerca ha estat el debat sobre quines són les regions equivalents del CPF entre diferents espècies, i aquest problema radica principalment en la gran variabilitat anatòmica que mostra aquesta regió cortical entre espècies tant en termes de citoarquitectura com de connectivitat neural (Fuster, 1997; Groenewegen i Uylings, 2000). Tanmateix, diversos estudis anatòmics i funcionals han permès considerar el còrtex PL, en general, l'àrea homòloga a l'escorça prefrontal dorsolateral dels humans i dels primats no humans, encarregada de les funcions executives (Granon i Poucet, 2000; Vertes, 2004).

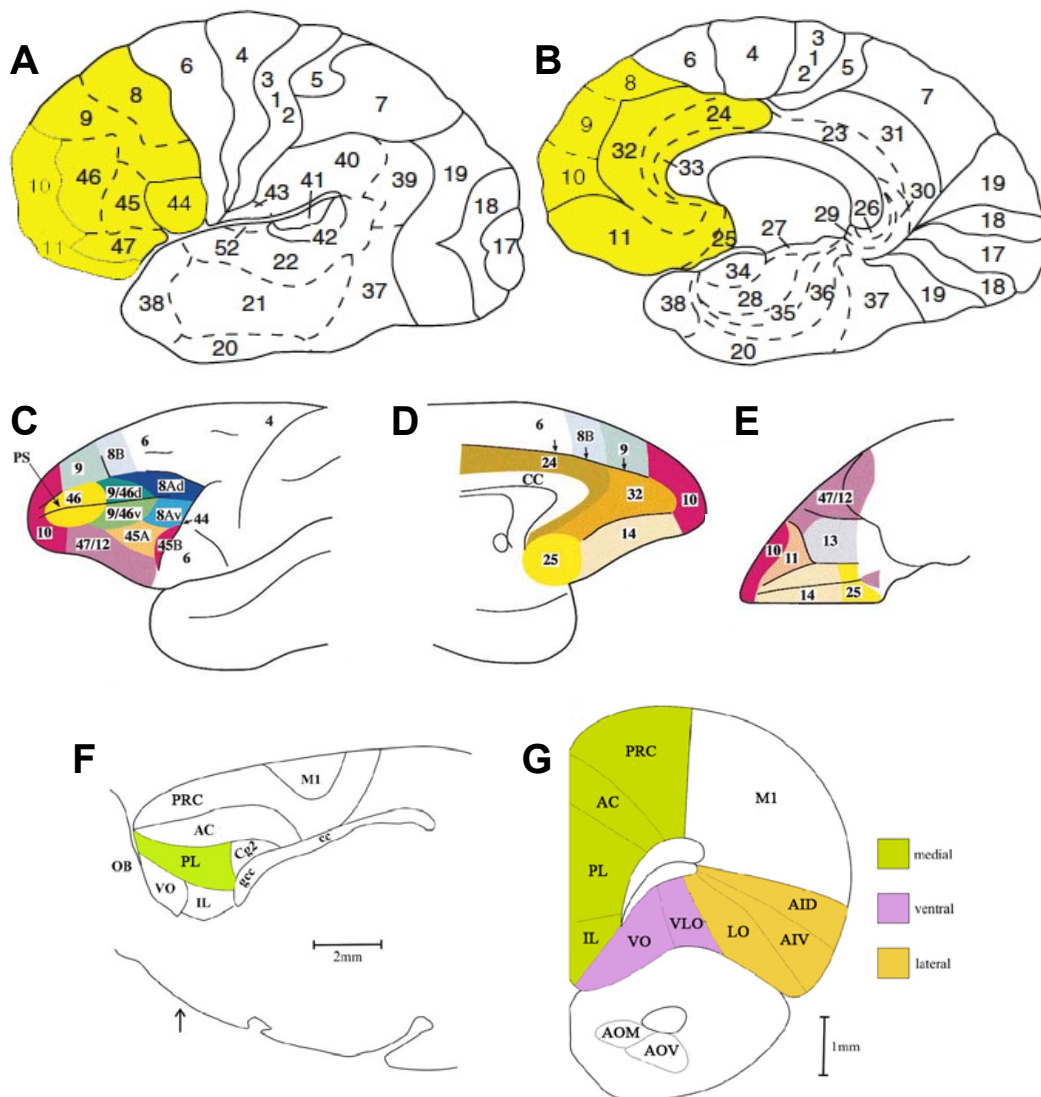
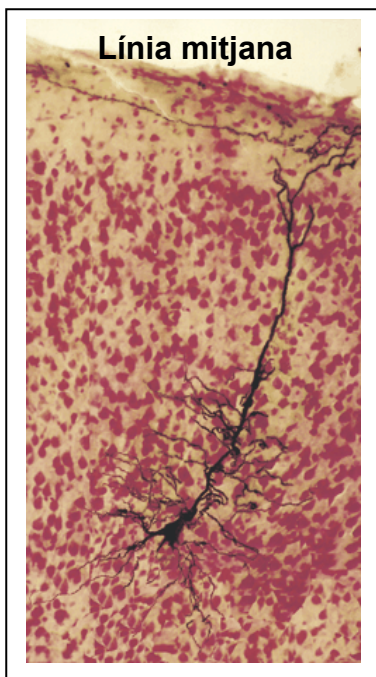


Figura 4. CÒRTEX PREFRONTAL. (A, B) Mapa citoarquitectònic de l'escorça del cervell humà segons Brodmann. Visió lateral (A) i visió medial (B). Descarregat i adaptat de la web de la Universitat de Cornell. (C, D, E) Estructura de l'escorça prefrontal del macaco. Visió lateral (C), visió medial (D) i visió inferior (E). Adaptat de Petrides i Pandya (1994). (F, G) Estructura de l'escorça prefrontal de la rata. Secció medial (F) i secció coronal (G) [AC: còrtex cingulat anterior; AID: còrtex insular agranular part dorsal; AIV: còrtex insular agranular part ventral; AOM: nucli olfatori anterior part medial; AOV: nucli olfatori anterior part ventral; Cg2: còrtex cingulat àrea 2; cc: cos callós; gcc: genoll del cos callós; IL: còrtex infralímbic; LO: còrtex orbital lateral; M1: còrtex motor primari; OB: bulb olfatori; PRC: còrtex precentral; PL: còrtex prelímbic; VLO: còrtex orbital ventrolateral; VO: còrtex orbital ventral]. Adaptat de Dalley i col., 2004a.

Pel que fa a la **citoarquitectura**, en el CPFm de la rata, les capes més superficials de l'escorça es localitzen a la regió més propera de la línia mitjana del cervell mentre que les capes profundes es situen de manera més lateral respecte a les primeres. Els criteris citoarquitectònics per al CPF que es van establir en primats contempen l'existència d'una capa IV definida com a "granular", degut a la presència de cèl·lules granulars, que diferencia el CPF d'altres escorces properes com la motora primària i la premotora, que al no contenir aquesta capa se les considera "agranulars". El problema, però, és que en rates, i en la majoria d'espècies no primats, no existeix aquesta capa IV granular en cap de les àrees corticals que pertanyen al CPF (Pandya i Yeterian, 1990), dificultant així la cerca de la homologia d'aquesta regió entre espècies.



A més, en rates la diferenciació entre les cinc capes corticals restants és complicada a causa del grau d'empaquetament de la zona propera a la línia mitjana del cervell. De fet, segons Swanson (1998) en el CPF de la rata es distingeixen només quatre capes: I, II/III, V i VI. La capa I és la més fàcil de delimitar perquè no conté neurones piramidals (McCormick i col., 1985). El cos de les neurones piramidals es localitza principalment en les capes II/III (piràmides petites), V (piràmides grans) i VI. Les dendrites apicals de les neurones piramidals s'estenen perpendicularment a la línia mitjana per acabar a la capa I (Figura 5).

Figura 5. Microfotografia del CPF d'una rata. S'observa una neurona piramidal tenyida amb neurobiotina, amb el soma situat a la capa V i la dendrita apical estenen-se fins a la capa I. Adaptat de Dégenétais i col., 2002.

Les neurones piramidals són la població neuronal majoritària al CPF (al voltant d'un 75-80% del total) i són glutamatèrgiques. Gràcies a la seva dendrita apical aquestes neurones tenen la capacitat de captar la informació que arriba a través de les diferents capes corticals i, un cop integrada, emetre un impuls elèctric cap a les àrees de projecció. Existeix una especificitat laminar en el tipus de projeccions del CPF: les neurones piramidals de les capes II/III tendeixen a projectar cap a altres àrees de l'escorça, les de la capa VI cap al tàlem i a algunes zones corticals, i són principalment les neurones piramidals de la capa V les que canalitzen el senyal de sortida cap a la multitud d'estructures subcorticals (Lambe i col., 2000). Al CPF, a part de les neurones piramidals, trobem una altra població neuronal: les interneurons GABAèrgiques. Aquestes interneurons inhibidores representen el 15-20% de la població neuronal de l'escorça i estan localitzades homogèniament en totes les capes corticals, inclosa la capa I (Beaulieu, 1993; DeFelipe, 2002; Somogyi i col., 1998).

En general, tot i els nombrosos elements que componen els circuits neocorticals, es pensa que les neurones del còrtex PL, igual que les d'altres àrees corticals, s'organitzen en múltiples i repetitius microcircuits en base a les neurones piramidals i les seves connexions d'entrada i de sortida. Aquestes entrades provenen dels sistemes aferents, de les cèl·lules espinoses excitadores i de les interneurons GABAèrgiques inhibidores, que estan interconnectades entre elles. També s'ha suggerit, que aquest microcircuit bàsic s'aniria repetint en cada capa cel·lular, coordinant-se paral·lelament amb els microcircuits veïns (De Felipe i col., 2002; Somogyi i col., 1998).

El CPF és una escorça associativa que integra informació sensorial, motora, cognitiva, emocional i autonòmica, i aquesta funcionalitat tant diversa va estretament lligada a la seva complexa **connectivitat**, aferències i eferències amb multitud d'estructures tant corticals com subcorticals (revisat a Gabbott i col., 2005; Heidbreder i Groenewegen, 2003; Vertes, 2004) (En la Figura 6 es mostra un diagrama de les principals eferències).

AFERÈNCIES:

Com s'ha comentat anteriorment, el CPF s'ha definit tradicionalment com la part del lòbul frontal que rep la majoria de projeccions des del nucli MD del **tàlem** (Fuster, 1997; Rose i Woolsey, 1948). Més recentment, s'ha demostrat que el nucli MD del tàlem també projecta a d'altres zones frontals més posteriors, de manera que el criteri suggerit inicialment per Rose i Woolsey (1948) no és un criteri inequívoc per a definir el CPF. Tanmateix, sí és cert que les connexions recíproques més importants d'aquest nucli talàmic s'estableixen amb el CPF. A més, s'han descrit nombroses connexions recíproques i organitzades topogràficament entre el CPFm i altres nuclis del tàlem, com els nuclis de la línia mitja, el nucli anteromedial i els nuclis intralaminars. S'han descrit també aferències menys denses del nucli dorsolateral, del nucli lateral posterior, del nucli reticular i del nucli ventromedial (Ferino i col., 1987; Ferron i col., 1984; Groenewegen, 1988, Hurley i col., 1991; Krettek i Price, 1977; Ray i Price, 1992; Sesack i col., 1989; Vertes, 2002).

El còrtex PL és una de les principals regions corticals de projecció colinèrgica del **PB**, essent l'NBM i la BDBh els nuclis que més hi projecten (Gaykema i col., 1990; Saper, 1984; Van Eden i col., 1992; Woolf, 1991). D'altres regions **corticals**, el còrtex PL rep projeccions principalment de l'escorça perirínica, del còrtex insular agranular, del còrtex piriforme i de l'escorça entorínica, així com diversos *inputs* d'àrees sensorials com el còrtex visual secundari i el còrtex retrospenial (Conde i col., 1995; Datiche i Cattarelli, 1996; Reep i Winans, 1982; Van Eden i col., 1992). A més, al còrtex PL també arriben inputs **d'estructures olfactivas** com el bulb olfactiv, el nucli olfactiv anterior i les

capes més superficials del tubercle olfatori (Berendse i col., 1992; Datiche i Cattarelli, 1996; Neafsey i col., 1986). Del sistema límbic, el còrtex PL rep aferències tant de la **formació hipocampal** com de l'**amígdala**. De la formació hipocampal, les projeccions deriven principalment del SUB i de la regió CA1 ventral, i són connexions pràcticament unidireccionals (Carr i Sesack, 1996; Gabbott i col., 2002; Jay i Witter, 1991; Swanson, 1981). Pel que fa a les projeccions de l'amígdala, aquestes emergeixen principalment de la part caudal del complex amigdalí basal, i amb menor importància del nucli lateral de l'amígdala (La) i del còrtex periamigdalí (Krettek i Price, 1977; McDonald, 1987; McDonald, 1991). D'altra banda, les projeccions al còrtex PL des de l'**estriat** s'originen al nucli *accumbens* i arriben a través del tàlem per una via palidotàlmicacortical (Groenewegen i col., 1999; Zahm, 1999; Zahm i Brog, 1992), i pel que fa a les aferències **hipotalàmiques**, aquestes deriven de diferents grups cel·lulars i arriben directament al còrtex PL i a tot el CPFm (Jacobson i col., 1978; Ray i Price, 1993; Saper, 1985). Finalment, el còrtex PL rep *inputs* del **tronc de l'encèfal**, especialment dels nuclis del rafe, del *locus coeruleus* i de l'àrea tegmental ventral, així com del col·licle superior, de la substància grisa periaqueductal, del nucli peribraquial, del nucli ambigu, del nucli del tracte solitari, del nucli pontí, del nucli pretectal anterior i del tegmentum mesencefàlic (Floyd i col., 2000; Hurley i col., 1991; Neafsey i col., 1986; Reep i col., 1987; Sesack i col., 1989; Van Eden i Buijs, 2000).

EFERÈNCIES:

Gran part de les connexions del còrtex PL són recíproques, així doncs, alhora que rep fortes aferències del nucli MD del **tàlem**, també hi projecta (Figura 6), així com a altres nuclis del tàlem com els intralaminars, els nuclis de la línia mitja i d'una forma no tant marcada, sobre l'anteromedial i el central medial i lateral (Vertes, 2004). Respecte a les projeccions **corticals**, el còrtex PL projecta directament sobre tot el CPFm, àrees d'AI, sobre el solc rínic, sobre el còrtex agranular posterior, l'escorça entorínica i la perirínica. La part més dorsal del còrtex PL també projecta a àrees sensorimotors de les regions frontals i parietals, i la part més ventral projecta al còrtex piriforme. A més, i d'una manera més moderada, el còrtex PL envia projeccions a l'àrea premotora FR2 i a les àrees cingulades caudals (Heidbreder i Groenewegen, 2003). A part del còrtex piriforme, el còrtex PL projecta sobre altres **estructures olfactòries** com el nucli olfatori anterior (parts medial i ventral) i el tubercle olfatori (Vertes, 2004). Pel que fa a les estructures **colinèrgiques**, tot i que el còrtex PL rep fortes projeccions procedents del PB, són poques les eferències que en retornen des del còrtex PL, amb tot, s'han descrit projeccions, però febles, sobre el *septum* lateral, sobre la BDBh, sobre el nucli preòptic medial i sobre la SI (Gaykema i col., 1991; Room i col., 1985; Sesack i col., 1989; Vertes, 2004). D'altra banda, tot i que el còrtex PL no projecta directament sobre

l'**HPC**, sí que hi intervé d'una forma indirecta a través de l'escorça entorínica o a través d'altres estructures diencefàliques, a més de projectar directament sobre el còrtex parahipocampal (Carr i Sesack, 1996; Gabbott i col., 2002; Jay i Witter, 1991; Swanson, 1981). Les connexions amb el **complex amigdalí** sí que són bidireccionals, i el còrtex PL envia importants eferències cap al nucli central (Ce), al nucli BL, al nucli basal accessori i al nucli La de l'amígdala (Hurley i col., 1991; McDonald, 1998; McDonald i col., 1996; Vertes, 2004). Cap a l'**estriat**, les principals eferències del còrtex PL es dirigeixen als nuclis caudat i putamen en les seves parts medial i ventromedial, al nucli *accumbens* (parts *core* i *shell*) i a la part medial del nucli subtalàmic (Berendse i col., 1992; Ding i col., 2001; Donoghue i Herkenham, 1986). També s'han trobat fibres menys denses cap a la substància negra *pars reticulata* i zones del pà·lid. Les eferències sobre l'**hipotàlem** se centren al nucli dorsomedial, al lateral, al paraventricular, al nucli supramam·lar, al dorsal, a l'àrea perifornical i al nucli posterior (Floyd i col., 2001; Van Eden i Buijs, 2000; Vertes, 2004). Per últim, les eferències principals del còrtex PL sobre el **tronc de l'encèfal** inclouen projeccions sobre els nuclis del rafe, la substància grisa periaqüeductal, l'àrea tegmental ventral, el nucli supralemniscal i el nucli *incertus* (Vertes, 2004).

La composició **neuroquímica** del còrtex PL és també complexa. Com s'ha comentat anteriorment, el còrtex PL rep la major part dels inputs colinèrgics dels nuclis del PB com el NBM i la BDBh, si bé en rep també de grups cel·lulars del tegmentum dorsolateral del tronc de l'encèfal. Així mateix, el còrtex PL rep aferències probablement glutamatèrgiques del neoestriat i del nucli *accumbens* a més d'*inputs* de diferents neurones de l'hipotàlem que contenen histamina i melanocortina. Del tronc de l'encèfal, el còrtex PL, com la resta del còrtex, rep també aferències dopaminèrgiques i GABAèrgiques de l'àrea tegmental ventral, serotoninèrgiques dels nuclis del rafe i noradrenèrgiques del locus coeruleus (Berger i col., 1991; Carr i Sesack, 2000; Gaykema i col., 1990; Saper, 1984; 1985; Satoh i Fibiger, 1986; Van Eden i Buijs, 2000; Woolf, 1991).

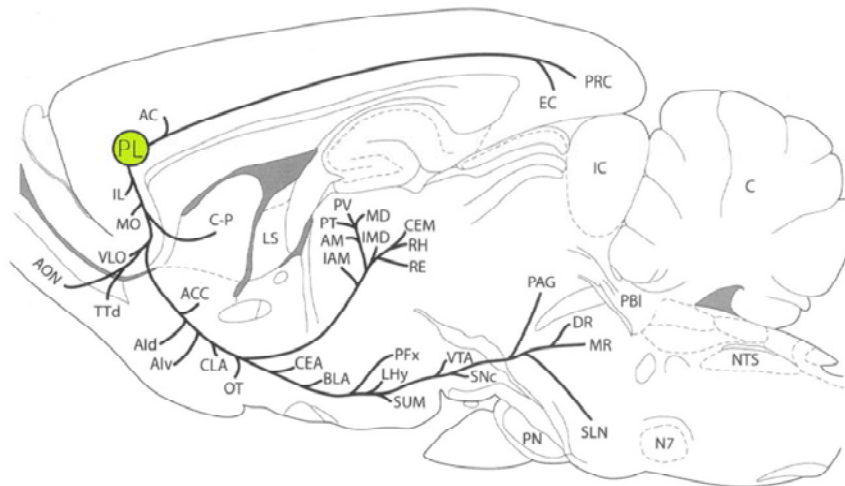


Figura 6. Secció sagital esquemàtica que resumeix les principals projeccions del còrtex PL. [AC: còrtex cingulat anterior; ACC: nucli *accumbens*; Ald: còrtex insular agranular part dorsal; Aiv: còrtex insular agranular part ventral; AM: nucli anteromedial del tàlem; AON: nucli olfatori anterior; BLA: nucli basolateral de l'amígdala; C: cerebel; C-P: nuclis caudat i putamen, estriat; CEA: nucli central de l'amígdala; CEM: nucli central medial del tàlem; CLA: *claustrum*; EC: escorça entorínica; DR: nucli dorsal del rafe; IAM: nucli interanteromedial del tàlem; IC: col·licle inferior; IL: còrtex infralímbic; IMD: nucli intermediodorsal del tàlem; LHy: àrea hipotalàmica lateral; LS: nucli septal lateral; MD: nucli mediodorsal del tàlem; MO: còrtex orbital medial; MR: nucli mitjà del rafe; NTS: nucli del tracte solitari; N7: nucli facial; OT: tubercle olfatori; PAG: substància grisa periaqüeductal; PBI: nucli parabraquial lateral; Pfx: regió perifornical de l'hipotàlem; PL: còrtex prelímbic; PN: nucli pontí; PRC: escorça perirínica; PT: nucli parataenial del tàlem; PV: nucli paraventricular del tàlem; RE: nucli *reuniens* del tàlem; RH: nucli romboide del tàlem; SLN: nucli supralemniscal; SNC: Substància negra, *pars compacta*; SUM: nucli supramamil·lar; TTD: taenia tecta dorsal; VLO: còrtex orbital ventrolateral; VTA: àrea tegmental ventral] Adaptat de Vertes, 2004.

En resum, el còrtex PL és una regió molt complexa quant a la seva morfologia, a les seves connexions i a la seva composició neuroquímica. Anatòmicament és una regió que presenta grans diferències entre espècies, fet que dificulta el seu estudi. Presenta nombroses connexions essent especialment rellevants les del tàlem, amb el PB, el sistema límbic i d'altres regions corticals i de les connexions amb estructures subcorticals, el còrtex PL rep importants inputs monoaminèrgics i colinèrgics que contribueixen a fer el seu funcionament tan divers. Tota aquesta complexitat correlaciona també amb la seva implicació en diverses funcions i processos cognitius, ja que les funcions del CPF estan íntimament lligades amb la seva connectivitat amb la gran varietat d'estructures cerebrals i no es poden entendre fora d'aquest context (Fuster, 1997; 2001).

2.1.2 Funcions Cognitives i Modulació Colinèrgica

El CPF és la regió del còrtex cerebral que ha assolit el grau més elevat de diferenciació morfològica i funcional i la més estretament relacionada amb les funcions cognitives superiors. La majoria de treballs que han estudiat els processos dependents del còrtex PL, que com s'ha comentat anteriorment és l'equivalent a l'escorça dorsolateral en primats, s'han centrat en l'estudi de funcions cognitives executives com la memòria de treball, la flexibilitat conductual, la inhibició de respostes, la detecció de contingències instrumentals o els processos atencionals. La disfunció d'aquesta regió del lòbul frontal s'ha relacionat amb diferents trastorns neuropsiquiàtrics en humans, especialment amb el trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat, amb trastorns psicòtics com l'esquizofrènia i amb trastorns d'ansietat com el trastorn per estrés posttraumàtic.

Primerament, s'ha atribuït al còrtex PL un paper important en tasques que avaluen la **memòria de treball** (Brito i Brito, 1990; Brito i col., 1982). La memòria de treball és un tipus de memòria temporal que permet mantenir activa informació ja processada en la memòria a curt termini, mentre s'elabora nova informació rellevant de la tasca alhora que es recupera informació de la memòria a llarg termini. Lesions o manipulacions farmacològiques circumscrites a aquesta regió afecten paradigmes de resposta demorada, com l'alternança demorada espacial (Brito i Brito, 1990; Delatour i Gisquet-Verrier, 1996; Kesner, 2000; Kolb, 1990; Larsen i Divac, 1978; Taylor i col., 1999; 2003; van Haaren i col., 1985; Zahrt i col., 1997) i el no aparellament o aparellament demorat amb la mostra o amb la posició (Aggleton i col., 1995; Broersen i col., 1994; Chudasama i Muir, 1997; Granon i col., 1994; Joel i col., 1997a; Kesner, 2000; Kolb, 1990). Així per exemple, s'ha vist que una lesió del còrtex PL que en un principi no deteriora una tasca de no aparellament demorat amb la posició, sí produeix un dèficit en l'execució de la tasca quan s'augmenta el temps de demora entre la presentació de l'estímul i la resposta (Delatour i Gisquet-Verrier, 2000). A més, s'ha vist que les lesions del còrtex PL que també poden incloure el còrtex IL o l'AC produeixen un deteriorament de la memòria de treball en diferents paradigmes de laberints radials (Fritts i col., 1998; Ragozzino i col., 1998; Taylor i col., 2003), i en tasques de reconeixement d'objectes que requereixen de memòria de treball (Ragozzino i col., 2002).

D'altra banda, diversos estudis sobre el còrtex PL han revelat un paper rellevant de l'ACh, especialment dels receptors muscarínics, en la modulació de la memòria de treball ja que les infusions d'escopolamina realitzades en aquesta regió deterioren tasques d'aquest tipus, sobretot quan s'augmenta la demora o la dificultat de la tasca (Brito i col., 1989; Broersen i col., 1995; Chudasama i col., 2004; Granon i col., 1995;

Ragozzino i Kesner, 1998). A més, el dèficit induït per l'escopolamina es reverteix amb infusions d'oxotremorina, un agonista muscarínic, suggerint que el deteriorament es deuria específicament al bloqueig muscarínic (Ragozzino i Kesner, 1998). El paper dels receptors nicotínics ha estat menys estudiat, però s'ha vist que el bloqueig d'aquests receptors al còrtex PL deteriora la memòria de treball en una tasca espacial d'aparellament demorat amb la mostra (Granon i col., 1995). Tanmateix, diversos treballs han demostrat la influència dopaminèrgica al còrtex PL tant amb lesions com amb l'administració d'agonistes i antagonistes D1 en tasques d'alternança demorada espacial (Arnsten, 1997; Bubser i Schmidt, 1990; Murphy i col., 1996a; 1996b; Zahrt i col., 1997), i en tasques d'aparellament demorat amb la posició (Broersen i col., 1994; 1995; Seamans i col., 1998). D'altra banda també s'ha observat una facilitació de la memòria de treball després d'administrar estradiol al còrtex PL (Sinopoli i col., 2006).

Amb tot, el paper del còrtex PL en tasques de memòria de treball és controvertit, ja que s'ha vist que augmentant la demora no sempre es produeixen dèficits importants en subjectes amb els receptors del còrtex PL bloquejats (veure Chudasama i col., 2004). D'aquesta manera, un treball recent (Gisquet-Verrier i Delatour, 2006) mostra que les lesions dels còrtex PL-IL només impedeixen l'execució de tasques demorades quan s'hi introdueixen canvis com la presentació d'elements distractors durant el període de demora, o quan es requereixen canvis d'estratègies. En aquest sentit, s'entén que aquests dèficits podrien ser més deguts a un impediment en la **flexibilitat conductual**, que no només a un deteriorament en la memòria de treball. La flexibilitat conductual es defineix com la capacitat per a trobar diferents alternatives a l'hora d'obtenir un resultat i alternar entre diferents criteris d'actuació que poden ser necessaris per respondre a demandes canviants d'una tasca o situació. En aquest sentit, molts estudis han observat un impediment o un deteriorament quan es demanda el canvi d'una estratègia a una altra en diversos paradigmes després de lesionar o inactivar temporalment el còrtex PL. Tanmateix, s'ha vist que aquests efectes són menys severos o inexistents quan el canvi d'estratègia que es requereix s'emmarca dins d'una mateixa modalitat sensorial (intra-modal), com el *reversal* d'aprenentatges de discriminació simple olfatoris, espacials i visuals (Birrell i Brown, 2000; Boulougouris i col., 2007; Chudasama i col., 2001; de Bruin i col., 1994; Joel i col., 1997a; Ragozzino i col., 1999a; 1999b; 2003). Malgrat això, altres treballs amb lesions del còrtex PL han presentat resultats contradictoris i han observat dèficits en el *reversal* d'aprenentatges discriminadors simples (Li i Shao, 1998) i en el *reversal* d'aquests aprenentatges quan s'augmenta la dificultat de la tasca (Bussey i col., 1997). En canvi, les lesions, els bloqueigs de receptors i les inactivacions del còrtex PL, gairebé sempre produeixen deterioraments de l'aprenentatge quan es requereixen canvis d'estratègies que alternen la modalitat sensorial (extra-modal) com el canvi de pistes olfàctòries o visuals a espacials o a textures, en tasques com el laberint aquàtic

de Morris o tasques de discriminació (Birrell i Brown, 2000; de Bruin i col., 1994; Ragozzino i col., 1999b; Ragozzino i col., 2003), així com el canvi de paradigma de no aparellament a aparellament demorat amb la mostra, o el canvi de paradigma de discriminació de resposta a paradigma de discriminació visual o espacial i viceversa (Dias i Aggleton, 2000; Joel i col., 1997a; Ragozzino i col., 1999a; Ragozzino, 2002). També s'han observat altres dèficits com la disminució en la capacitat de planejar adequadament noves trajectòries en una tasca de navegació (DelaTour i Gisquet-Verrier, 2000; Granon i Poucet, 1995) i l'impediment d'una resposta flexible en altres tasques espacials i visuals (DelaTour i Gisquet-Verrier, 2000; Gisquet-Verrier i DelaTour, 2006; Ragozzino i col., 1999a; Seamans i col., 1995). A més, un estudi del nostre laboratori ha mostrat que el bloqueig dels receptors muscarínics del còrtex PL afecta a la TSPA, una tasca que requereix de l'expressió flexible del record en un context de retenció molt diferent al de l'aprenentatge (Boix-Trelis i col., 2007). Finalment, s'ha vist que la lesió o inactivació del còrtex PL augmenta el nombre de respostes perseveratives en diverses tasques (Birrell i Brown, 2000; Dias i Aggleton, 2000; Granon i col., 1994; Passetti i col., 2002; Ragozzino, 2002; Ragozzino i col., 1999a; 1999b). L'error perseverant denota un impediment a l'hora de canviar de categoria o estratègia després d'haver rebut un *feedback* negatiu en l'assaig anterior, i és un dèficit de flexibilitat cognitiva lligat a la manca d'inhibició de resposta.

La **inhibició de conductes** fa referència a la condició d'interrupció d'alguna resposta o seqüència de conductes que anteriorment han estat apreses o que són innates per a resoldre alguna tasca o acció. Lesions específiques del còrtex PL produeixen un deteriorament de l'evitació passiva (Jinks i McGregor, 1997), en què l'animal ha d'aprendre a no realitzar una conducta per a evitar l'aparició de l'estímul aversiu, i un deteriorament dels processos d'inhibició de resposta en una tasca atencional visual (Broersen i Uylings, 1999). A més, un estudi recent d'inactivació del còrtex PL mostra un dèficit en l'adquisició d'una tasca de discriminació quan es requereix que el subjecte inhibeixi una estratègia apresada prèviament (Ragozzino, 2007). També s'ha observat que les lesions que alhora involucren el còrtex IL produeixen un augment dels errors d'inhibició en una tasca discriminatòria de *go-nogo* (DelaTour i Gisquet-Verrier, 1999), i que la integritat del CPFm és necessària per a que es pugui dur a terme l'extinció d'un condicionament de por (Akirav i Maroun, 2007; Morgan i LeDoux, 1995; Morgan i col., 1993; Morrow i col., 1999; Quirk i col., 2006), entenent l'extinció com un nou aprenentatge que competeix amb el condicionament anterior. A més, un estudi de marcatge de c-Fos mostra un augment en l'expressió d'aquesta proteïna en el PL-IL durant l'extinció d'un condicionament aversiu al gust (Mickley i col., 2005). Tanmateix, no tots els resultats concorden ja que dos estudis de lesió electrolítica dels còrtex PL-IL no van mostrar dèficits en la inhibició de la por condicionada ni en la seva extinció

(Garcia i col., 2006; Gewirtz i col., 1997). Respecte a la funció colinèrgica, s'han enregistrat alts nivells d'ACh en el CPFm durant l'extinció d'una resposta de prémer la palanca (Izaki i col., 2001) i s'ha observat que un bloqueig dels receptors nicotínics en el CPFm impedeix l'adquisició d'una resposta d'extinció (Maruki i col., 2003). Finalment, el deteriorament a l'hora d'extingir respostes condicionades associat a anomalies al CPFm s'ha relacionat en humans amb el trastorn per estrès posttraumàtic. Els pacients que el pateixen no són capaços d'extingir la resposta condicionada de por o estrès tot i que ja no se'ls torni a presentar l'estímul aversiu mai més, i s'han observat anomalies funcionals i estructurals en les àrees homòlogues al CPFm de la rata en pacients amb aquest trastorn (Milad i col., 2006).

Altrament, la flexibilitat cognitiva s'ha vist necessària per aprendre a realitzar accions dirigides a un objectiu concret i per a planificar estratègies per a arribar-hi. En aquest context, molts estudis han constatat que el còrtex PL és una estructura necessària per a la detecció de **contingències instrumentals** d'acció-resultat, és a dir, per la detecció de relacions predictives entre les accions i els seus posteriors resultats, així com per a adaptar-se a les manipulacions d'aquestes contingències (Balleine i Dickinson, 1998; Killcross i Coutureau, 2003). Les lesions del còrtex PL en rosegadors, impedeixen la sensibilitat al canvi en el valor reforçador de les contingències acció-resultat, de manera que anul·len la capacitat de realitzar respostes voluntàries flexibles dirigides a un objectiu (Killcross i Coutureau, 2003). Recentment, també s'ha considerat al CPF una regió clau per a guiar la conducta en situacions de conflicte de respostes, i en aquest sentit s'ha vist en un estudi que la inactivació del còrtex PL amb muscimol deteriora la resposta en els assaigs on es presenten situacions incongruents als subjectes experimentals (Marquis i col., 2007).

D'altres estudis han implicat el còrtex PL en els **processos atencionals**. La capacitat atencional s'entén com l'expressió cognitiva o conductual d'un mecanisme neural que media l'eficàcia de l'adquisició de nova informació en situacions caracteritzades per la presència de múltiples estímuls, seleccionant aquella informació que és rellevant i ignorant, alhora, la irrellevant (Sarter i col., 2003; Wenk, 1997). En aquest context, són molts els treballs que han demostrat un paper rellevant del CPF en funcions atencionals (Birrell i Brown, 2000; Broersen i Uylings, 1999; Bussey i col., 1997; Chudasama i col., 2003; Dalley i col., 2004a; Dias i col., 1996; Olton i col., 1988). Més concretament, diversos estudis de lesió del còrtex PL han observat dèficits en la *five-choice serial reaction time task* (5-CSRTT), una tasca en què l'animal ha de respondre davant la presentació aleatòria de cinc estímuls visuals, i en altres taques similars (Broersen i Uylings, 1999; Dalley i col., 2004b; Muir i col., 1996; Passetti i col., 2002; 2003). En canvi, el dany al còrtex PL no sembla que provoqui dèficits quan la tasca

requereix d'una baixa demanda atencional, com per exemple quan es presenten dos estímuls visuals en comptes de cinc (Granon i col., 1998). De manera que el còrtex PL estaria implicat en processos d'alta demanda atencional, en tasques de control dels processos atencionals que requereixen atenció sostinguda i selectiva, i no tant en tasques on l'actuació atencional és més automàtica (Williams i col., 1999).

S'ha proposat que les projeccions colinèrgiques del PB cap al còrtex PL serien, en part, responsables d'aquest paper del còrtex PL en l'atenció. Partint de que les lesions colinèrgiques específiques del PB produeixen diferents dèficits en tasques atencionals, i que el còrtex PL rep nombroses projeccions colinèrgiques d'aquest nucli (Chiba i col., 1995; Harati i col., 2008; McGaughy i col., 1996; Turchi i Sarter, 1997), molts treballs s'han centrat en aquestes projeccions colinèrgiques en l'atenció. D'aquesta manera, s'ha observat que la lesió colinèrgica amb la immunotoxina colinèrgica 192 immunoglobulina G (IgG) saporina¹ de l'NBM disminueix l'activitat de les neurones del còrtex PL durant l'execució d'una tasca d'atenció sostinguda (Gill i col., 2000), que la lesió amb aquesta mateixa neurotoxina del CPFm deteriora certes tasques atencionals (Dalley i col., 2004b) i altera l'atenció sostinguda en condicions d'alta demanda atencional (Gill i col., 1999). A més, s'ha observat que el bloqueig amb escopolamina dels receptors muscarínics del còrtex PL deteriora tasques d'alta demanda atencional, especialment quan els estímuls es presenten de manera aleatòria (Chudasama i col., 2004; Williams i col., 1999). I també s'ha demostrat que la infusió de nicotina en el còrtex PL augmenta la precisió de la resposta de manera dosi-dependent en la 5-CSRTT (Hahn i col., 2003). D'altra banda, diversos estudis de microdiàlisi *in vivo* han mostrat increments sostinguts de l'alliberació d'ACh al CPFm durant l'execució d'una tasca atencional (Dalley i col., 2001; Kozak i col., 2006; McGaughy i col., 2002; Passetti i col., 2000), així com una correlació positiva entre l'alliberació d'ACh i l'activitat neuronal en el CPFm i el nivell de demanda atencional de la tasca (Gill i col., 2000; Sarter i col., 1996). Amb tot, s'ha vist que d'altres sistemes de neurotransmissió del còrtex PL també intervindrien en la modulació dels processos atencionals, com el dopaminèrgic (Granon i col., 2000), el glutamatèrgic (Murphy i col., 2005), el noradrenèrgic (Dalley i col., 2001; Lapiz i Morilak, 2006) i, en menor mesura, el serotoninèrgic (Dalley i col., 2004b).

¹ La 192 immunoglobulina G (IgG) saporina és un compost constituït per una molècula de saporina, toxina que inactiva els ribosomes cel·lulars, combinada amb un anticòs monoclonal pel receptor de baixa afinitat del factor de creixement nerviós p75 (p75 NGF). Un elevat percentatge de neurones colinèrgiques del PB, a diferència de les cèl·lules colinèrgiques d'altres regions cerebrals, expressen receptors de p75 NGF (Batchelor i col., 1989, A.A. Book, R.G. Wiley, J.B. Schweitzer 94). Per aquest motiu, utilitzant la immunotoxina 192 IgG-saporina es poden lesionar específicament les neurones colinèrgiques del PB, excepte les que projecten a l'amígdala, que no expressen aquests receptors.

No obstant, tot i que la majoria d'estudis sobre el còrtex PL l'han relacionat amb funcions executives o funcions cognitives complexes com les que s'han comentat anteriorment, d'altres treballs l'han involucrat en la **modulació de la memòria** a llarg termini. En aquest context, estudis duts a terme amb la tasca de DSO han demostrat que les microinjeccions al còrtex PL realitzades 5 minuts després de l'entrenament d'antagonistes dels receptors NMDA (Tronel i Sara, 2003) i 2 hores post-entrenament d'antagonistes β -adrenèrgics (Tronel i col., 2004) interrompen el procés de consolidació de la memòria i deterioren la retenció de la tasca. Aquest últim estudi mostra, a més, una major alliberació de noradrenalina (NA) al còrtex PL 2 hores després de l'adquisició de la tasca, moment en el qual el bloqueig dels receptors β -adrenèrgics és efectiu per a deteriorar el procés de consolidació, i no quan es realitza als 5 minuts, a 1 o a 5 hores post-entrenament (Tronel i col., 2004). Així mateix, s'ha vist que l'expressió de c-fos en el còrtex PL augmenta 90 minuts després de l'entrenament de la DSO (Tronel i Sara, 2002) i s'ha registrat una elevada activitat neural en aquesta regió en un estudi electrofisiològic (Kublik i Sara, 2002). D'altra banda, un treball recent d'inactivació dels còrtex PL-IL mostra que tot i que els subjectes inactivats poden ser capaços d'adquirir els canvis d'estratègia en un laberint en creu, no són capaços de recordar, 24 hores després, quina era la última estratègia apresada i perseveren en l'estratègia apresada abans de la inactivació amb muscimol (Rich i Shapiro, 2007), suggerint així una afectació de la consolidació de la memòria.

En resum, tal com s'ha exposat anteriorment, el còrtex PL sembla estar implicat en diversos processos cognitius i funcions executives com són la memòria de treball, la flexibilitat cognitiva i conductual, els processos atencionals o la consolidació de la memòria (Taules 1 i 2), que fan d'ell un dels còrtex de major complexitat funcional i una de les regions de major interès dins del propi CPFm.

Taula 1. Manipulacions pre-entrenament del còrtex prelímbic

PARADIGMA	MANIPULACIÓ	TEST	RESULTATS	ESTUDI
TASQUES D'EVITACIÓ				
EVITACIÓ PASSIVA	Lesió electrolítica <u>PL</u>	Adq.	= ↑ latència a la reixa electrificada	Jinks i McGregor, 1997
	Lesió àcid quinolínic <u>PL</u> + part del <u>CPFm</u> (agonista NMDA)	Adq.	=	Muir i col., 1996
EVITACIÓ ACTIVA D'UN SENTIT	Lesió electrolítica <u>PL</u>	Adq.	↓	Brito i Brito, 1990
EVITACIÓ ACTIVA DE DOS SENTITS		Adq.	=	
		Adq.	=	Fritts i col., 1998
	Lesió electrolítica <u>CPFm</u>	Adq.	↑ evitacions a l'inici de l'entrenament	Joel i col., 1997
TASQUES DE CONDICIONAMENT CLÀSSIC				
RESPOSTA EMOCIONAL CONDICIONADA	Lesió electrolítica <u>PL+IL</u>	Adq. Extinció	= ↑ resistència a l'extinció	Morgan i col., 1993
		Adq. Extinció Reinst.	= inhibició condicionada = =	Gewirtz i col., 1997
	Lesió electrolítica <u>CPFm</u>	Extinció	=	Garcia i col., 2006
	Lesió 6-OHDA <u>CPFm</u>	Adq. Extinció	= ↑ resistència a l'extinció	Morrow i col., 1999
AVERSIÓ CONDICIONADA AL GUST	Lesió electrolítica <u>PL</u>	Adq.	↓	Brito i Brito, 1990
	Marcatge de c-Fos	Extinció	↑ marcatge de c-Fos a PL + IL	Mickley i col., 2005
TASQUES DE CONDICIONAMENT INSTRUMENTAL				
GÀBIA OPERANT	Lesió àcid ibotènic <u>PL</u> (agonista NMDA)	Adq.	= ↓ sensibilitat a la devaluació del reforç	Killcross i Coutureau, 2003
		Adq. <i>Reversal</i>	= =	Boulougouris i col., 2007
	Lesió àcid ibotènic <u>PL+IL</u> (agonista NMDA)	Adq.	= ↓ execució dependent de la demora	Delatour i Gisquet-Verrier, 1999

	Escopolamina <u>PL</u> (antagon. Muscarínic)	Extinció Extin. 24h	= ↓	Maruki i col., 2003
	Mecamilamina <u>PL</u> (antagon. Nicotínic)	Extinció Extin. 24h	↓ ↓	
	Microdiàlisi per ACh al <u>CPFm</u>	Extinció	↑ alliberació d'ACh	Izaki i col., 2001
TASCA DE CONFLICTES CONTEXTUALS (auditiu i visual) DE RESPOSTA	Muscimol <u>PL</u> (agonista GABAa)	Adq.	= execució tasca bimodal = execució assaigs congruents ↓ execució assaigs incongruents	Marquis i col., 2007
TASQUES DE DISCRIMINACIÓ				
DISCRIMINACIÓ VISUAL	Lesió mecànica <u>PL</u>	Adq. <i>Reversal</i>	= ↓	Li i Shao, 1998
	Lesió electrolítica <u>PL</u>	Adq.	=	Brito i Brito, 1990
	Lesió NMDA <u>PL</u> (agonista NMDA)	Adq. <i>Reversal</i>	= =	Chudasama i col., 2001
	Lesió àcid quinolínic <u>PL+IL</u> (agonista NMDA)	Adq.	= ↓ execució si s'inclou un component de memòria de treball	Ragozzino i col., 2002
	Lesió àcid quinolínic <u>CPFm</u> (agonista NMDA)	Adq. <i>Reversal</i>	= = ↓ <i>reversal</i> quan els estímuls són difícils de discriminar	Bussey i col., 1997
	Sulpirida <u>PL</u> (antagonista D ₂)	Adq	=	Brito i col., 1989
	Escopolamina <u>PL</u> (antagonista muscarínic)	Adq	=	
	Bungarotoxina <u>PL</u> (antagonista nicotínic)	Adq	=	Granon i col., 1995
	DISCRIMINACIÓ VISUAL, OLFACTÒRIA I DE TEXTURA	Lesió àcid ibotènic <u>PL+IL</u> (agonista NMDA)	Adq. <i>Reversal</i>	= = (intra-modal) ↓ <i>reversal</i> al canviar de pistes visuals a olfactòries i textures i viceversa (extra- modal)

DISCRIMINACIÓ OLFACTÒRIA I ESPACIAL	Bupivacaïna 2% <u>PL+IL</u> (anestèsic local)	Adq. <i>Reversal</i>	= = (intra-modal) ↓ <i>reversal</i> al canviar de pistes olfactòries a espacials i viceversa (extra-modal) ↑ respostes perseverants	Ragozzino i col., 2003
DISCRIMINACIÓ VISUO-ESPACIAL	Lesió àcid ibotènic <u>PL+IL</u> (agonista NMDA)	Adq.	=	Delatour i Gisquet-Verrier, 1999
DISCRIMINACIÓ ESPACIAL	Escopolamina <u>PL+IL</u> (antagonista muscarínic)	Adq.	=	Ragozzino i Kesner, 1998
TASQUES D'ALTERNANÇA				
ALTERNANÇA DEMORADA EN LABERINT EN T, EN Y I RADIAL	Lesió electrolítica <u>PL</u>	Adq.	↓ execució, que millora amb la pràctica si la demora és curta, però no si és llarga	Brito i Brito, 1990
		Adq.	↓ execució, però són capaços de reaprendre la tasca	Brito i col., 1982
	Lesió 6-OHDA <u>CPFm</u>	Adq.	↓	Bubser i Schmidt, 1990
	SKF 81297 <u>PL</u> (agonista D ₁)	Adq.	↓ dosi-dependent Millora amb la infusió de SCH 23390 (antagonista D ₁)	Zahrt i col., 1997
ALTERNANÇA DEMORADA ESPACIAL EN GÀBIA OPERANT	Lesió electrolítica <u>CPFm</u>	Adq.	↓ precisió, però millora amb l'exposició perllongada a les condicions experimentals	Van Haaren i col., 1985
ALTERNANÇA NO DEMORADA EN LABERINT RADIAL	Lesió 6-OHDA <u>CPFm</u>	Adq.	=	Bubser i Schmidt, 1990
TASQUES ESPACIALS				
LABERINT AQUÀTIC	Lesió per radiofreqüència <u>PL+IL</u>	Adq. RT <i>Reversal</i>	= = ↓ execució inicial en <i>reversal</i> intra-modal ↓ execució al canviar de pistes espacials a visuals	De Bruin i col., 1994

	Lesió per radiofreqüència <u>PL</u>	Adq.	= des d'1 o 2 punts de sortida diferents ↓ des de 4 posicions de sortida diferents (dèficit específic per les 2 noves posicions introduïdes)	Granon i Poucet, 1995
LABERINT RADIAL	Lesió electrolítica <u>PL</u>	Adq.	↓	Fritts i col., 1998
		Adq. <i>Reversal</i>	= =	Joel i col., 1997
	Lesió àcid ibotènic <u>PL</u> (agonista NMDA)	Adq.	= ↓ si la localització diana és variables	Delatour i Gisquet-Verrier, 1996
	Lesió àcid ibotènic <u>PL+IL</u> (agonista NMDA)	Adq.	Estratègia <i>win-shift</i> no demorada: = ↓ transitòria a l'introduir 1' de demora	Gisquet-Verrier i Delatour, 2006
			Estratègia <i>win-shift</i> demorada: = sense impediment a l'augmentar la demora de 5' a 30' ↓ a l'introduir un element distractor durant la demora	
	Lesió excitotòxica <u>PL+AC</u>	Adq.	<i>win-shift</i> demorat: ↑ errors inter- i intra-fase ↑ latència	Taylor i col., 2003
	Lesió àcid quinolínic <u>PL+IL</u> (agonista NMDA)	Adq.	↓ discriminació espacial transitòria ↓ memòria de treball espacial	Ragozzino i col., 1998
	Lidocaïna 2% <u>PL</u> (anestèsic local)	Adq.	Estratègia <i>win-shift</i> demorada: = ↓ memòria de treball	Seamans i col., 1995
Estratègia <i>win-shift</i> no demorada: = ↓ execució al canviar d'un paradigma espacial a un de cerca de menjar				

	Escopolamina <u>PL+IL</u> (antagonista muscarínic)	Adq.	↓ dosi-dependent Millora amb l'administració d'oxotremorina concomitant	Ragozzino i Kesner, 1998
	SCH 23390 <u>PL</u> (antagonista D ₁)	Adq.	Estratègia <i>win-shift</i> demorada: ↓ memòria de treball dosi-dependent	Seamans i col., 1998
	Sulpirida <u>PL</u> (antagonista D ₂)	Adq.	Estratègia <i>win-shift</i> no demorada: = Estratègia <i>win-shift</i> demorada: = memòria de treball	
	Estradiol <u>PL</u>	Adq.	Estratègia <i>win-shift</i> no demorada: = ↑ memòria de treball	
	Muscimol <u>PL+IL</u> (agonista GABA _A)	Adq. <i>Reversal</i>	= = canvi d'estratègia = <i>reversal</i> espacial	Rich i Shapiro, 2007
LABERINT EN CREU	Tetracaïna 2% <u>PL+IL</u> (anestèsic local)	Adq. <i>Reversal</i>	Discriminació de lloc i resposta: = adquisició de lloc i resposta = <i>reversal</i> intra-modal ↓ <i>reversal</i> cross-modal	Ragozzino i col., 1999a
	SCH 23390 <u>PL+IL</u> (antagonista D ₁)	Adq. <i>Reversal</i>	Discriminació visual i de resposta: = adquisició visual i resposta ↓ <i>reversal</i> cross-modal ↑ respostes perseveratives	Ragozzino, 2002
TASCA ESPACIAL <i>CHEESE-BOARD</i>	Tetracaïna 2% <u>PL+IL</u> (anestèsic local)	Adq. <i>Reversal</i>	Discriminació visual i espacial = adquisició visual i espacial ↓ <i>reversal</i> cross-modal	Ragozzino i col., 1999b
TASCA ESPACIAL DE LOCALITZACIÓ D'UNA CAIXA ENTRE 13	Lesió àcid ibotènic <u>PL+IL</u> (agonista NMDA)	Adq.	= des d'una posició de sortida ↓ des de 4 posicions de sortida	Delatour i Gisquet-Verrier, 2000

TASQUES D'APARELLAMENT I NO APARELLAMENT				
NO APARELLAMENT DEMORAT AMB LA MOSTRA	Lesió electrolítica <u>CPFm</u>	Adq. <i>Reversal</i>	= ↓ <i>reversal</i> d'un paradigma d'aparellament a un de no aparellament	Joel i col., 1997b
	Lesió per radiofreqüència <u>PL</u>	Adq.	↓	Granon i col., 1994
	Escopolamina <u>PL</u> (antagonista muscarínic)	Adq.	↓	Granon i col., 1995
		Adq.	↓	
	Bungarotoxina <u>PL</u> (antagonista nicotínic)	Adq.	=	Brito i col., 1989
	Sulpirida <u>PL</u> (antagonista D ₂)	Adq.	=	
APARELLAMENT DEMORAT AMB LA MOSTRA	Lesió per radiofreqüència <u>PL</u>	Adq.	↓	Granon i col., 1994
	Escopolamina <u>PL</u> (antagonista muscarínic)	Adq.	↓	Granon i col., 1995
	Bungarotoxina <u>PL</u> (antagonista nicotínic)	Adq.	↓	
NO APARELLAMENT DEMORAT AMB LA POSICIÓ	Lesió àcid ibotènic <u>PL+IL</u> (agonista NMDA)	Adq.	= ↓ si la demora és variable, però no si és fixa	Delatour i Gisquet- Verrier, 1996; 2000
		Adq.	= = encara que s'augmenti la demora	Gisquet- Verrier i col., 2000
	Lesió NMDA <u>PL+IL</u> (agonista NMDA)	Adq.	= ↓ si la lesió inclou l'AC	Dias i Aggleton, 2000
	Lesió NMDA <u>CPFm</u> (agonista NMDA)	Adq.	↓ precisió ↑ biaix	Aggleton i col., 1995
	Lesió NMDA <u>PL</u> (agonista NMDA)	Adq.	Dèficits dependents i no dependents de la demora ↓ precisió ↑ latència de resposta	Chudasama i Muir, 1997
	Escopolamina <u>PL</u> (antagonista muscarínic)			
APARELLAMENT DEMORAT AMB LA POSICIÓ	Lesió NMDA <u>PL+IL</u> (agonista NMDA)	Adq. <i>Reversal</i>	↓ adq. ↑ perseverança ↓ <i>reversal</i> d'aparellament a no aparellament	Dias i Aggleton, 2000

	Escopolamina <u>CPFm</u> (antagonista muscarínic)	Adq.	↓ dependent de la dosi i de la demora	Broersen i col., 1994
	Escopolamina <u>PL</u> (antagonista muscarínic)	Adq.	↓ dependent de la dosi i de la demora ↑ latència de resposta	Broersen i col., 1995
	Apomorfina <u>PL</u> (antagonista DA)	Adq.	=	
	Apomorfina <u>CPFm</u> (antagonista DA)	Adq.	↑ latència de resposta ↓ freqüència de <i>nose-pokes</i> dosi-dependents	Broersen i col., 1994
	Cis-flupenthixol <u>CPFm</u> (antagonista DA)			
	Cis-flupenthixol <u>PL</u> (antagonista DA)	Adq.	↓ dependent de la dosi i de la demora ↑ latència de resposta	Broersen i col., 1995
	SCH 23390 <u>PL</u> (antagonista D ₁)		↓ freqüència de <i>nose-pokes</i>	
TASQUES ATENCIONALS				
5-CSRTT	Lesió àcid ibotènic <u>PL+IL</u> (agonista NMDA)	Adq.	↓ precisió inicial ↑ respostes perseverants dependent de la demora	Passetti i col., 2002
		Adq.	↓ precisió ↑ respostes perseverants i errors d'omissió	Passetti i col., 2003
	Adq.	↓ precisió ↑ latència de resposta ↑ respostes perseverants	Muir i col., 1996	
	Adq.	↓ vigilància ↓ precisió quan les demandes atencionals són elevades ↑ respostes perseverants quan els EE es presenten imprevisiblement ↑ errors d'anticipació	Dalley i col., 2004b	
	Adq.	↑ precisió dosi-dependent ↑ errors d'omissió a l'inici	Hahn i col., 2003	

	Sulpirida <u>PL</u> (antagonista D ₂)	Adq.	=	Granon i col., 2000
	SCH 23390 <u>PL</u> (antagonista D ₁)	Adq.	↓ precisió en subjectes amb nivells basals alts	
	SKF 38393 <u>PL</u> (agonista D ₁)	Adq.	↑ precisió en subjectes amb nivells basals baixos Els efectes es bloquegen amb la infusió d'SCH 23390	
	Microdiàlisi per ACh i NA al CPF	Adq.	↑ alliberació d'ACh i NA	Dalley i col., 2001
	Microdiàlisi per ACh al CPFm	Adq.	↑ alliberació d'ACh	Passetti i col., 2000
	Lesió amb 192 IgG- Saporina <u>NBM</u> (neurotoxina colinèrgica selectiva) + Microdiàlisi per ACh al CPFm	Adq.	↓ funció atencional ↑ alliberació d'ACh a l'inici de la tasca ↓ alliberació d'ACh durant la tasca	McGaughy i col., 2002
3-CSRTT	Lesió per radiofreqüència <u>CPFm</u>	Adq.	↓ respostes correctes ↑ errors d'omissió ↓ latència de resposta	Broersen i Uylings, 1999
TASCA VISUAL D'ATENCIÓ SOSTINGUDA	Lesió amb 192 IgG- Saporina <u>NBM</u> (neurotoxina colinèrgica selectiva) + Registre electrofisiològic al CPFm	Adq.	↓ funció atencional ↓ activitat neuronal general ↑ activitat neural quan augmenta la demanda atencional	Gill i col., 2000
	APV al <u>PB</u> (antagonista NMDA) + Microdiàlisi per ACh al CPFm	Adq.	↓ atenció sostinguda ↓ habilitat per detectar les senyals ↑ alliberació d'ACh correlacionant amb l'augment de la demanda atencional	Kozak i col., 2006
CAM (tasca combinada d'atenció i memòria)	Escopolamina <u>PL+AC</u> (antagonista muscarínic)	Fase atencional	= precisió ↑ errors d'omissió ↑ latència de resposta ↑ respostes prematures dosi- dependent	Chudasama i col., 2004

		Fase de memòria: Immed. 4" 8" 16"	↓ precisió dosi- dependent i independent de la demora ↑ latència de resposta	
VISUAL TIMING TASK (atenció sostinguda i inhibició de resposta)	Lesió per radiofreqüència <u>CPFm</u>	Adq.	↓ respostes correctes ↑ respostes prematures ↑ errors d'omissió	Broersen i Uylings, 1999
TASCA VISUAL D'ATENCIÓ SELECTIVA		Adq.	= quan les demandes atencionals són baixes (2 estímuls)	Granon i col., 1998
TASCA VISUAL D'ATENCIÓ SOSTINGUDA		Adq.	↓ atenció sostinguda per detectar i reaccionar a variacions subtils de brillantor	
TASCA DE DETECCIÓ DE SENYAL	Escopolamina <u>PL</u> (antagonista muscarínic)	Adq.	↓ precisió quan la senyal apareix de forma aleatòria = precisió quan la senyal apareix de forma predictiva	Williams i col., 1999
SET-SHIFTING ATENCIONAL	Benoxathian <u>CPFm</u> (antagonista $\alpha 1$ - adrenèrgic)	Adq.	Bloqueig de la millora de l'atipamezole (antagonista auto- recep. $\alpha 2$ -adrenèrgic) sistèmic	Lapiz i Morilak, 2006
	Betaxolol <u>CPFm</u> (antagonista β - adrenèrgic)	Adq.	No bloqueja la millora	
TASQUES OLFACTÒRIES				
TRANSMISSIÓ SOCIAL DE PREFERÈNCIA ALIMENTÀRIA	Escopolamina <u>PL</u> (antagonista muscarínic)	RT Immed RT 24h	↓ ↓	Boix-Trelis i col., 2007
DISCRIMINACIÓ SIMPLE D'OLORS	Registre electrofisiològic <u>PL</u>		↑ activitat neuronal durant l'aprenentatge de la tasca	Kublik i Sara, 2002

Taula 1. Efectes de diferents manipulacions pre-entrenament en el còrtex PL sobre l'execució de diferents tasques conductuals. [6-OHDA: 6-hidroxidopamina; 5-CSRTT: tasca de *five-choice serial reaction time*; 3-CSRTT: tasca de *three-choice serial reaction time*; Adq.: adquisició; Antagon.: antagonista; Immed.: immediat; Reinst.: reinstaurament; RT: retest; ↓: disminueix; ↑: augmenta; =: no afecta]

Taula 2. Manipulacions post-entrenament del còrtex prelímbic

PARADIGMA	MANIPULACIÓ POST-ADQ	TEST	RESULTATS	ESTUDI	
TASQUES ESPACIALS					
LABERINT EN CREU	Muscimol <u>PL+IL</u> (agonista GABAa)	20 min pre-adq.	24h	↓ retenció de l'estratègia apresada 24 hores abans	Rich i Shapiro, 2007
TASQUES D'APARELLAMENT I NO APARELLAMENT					
NO APARELLAMENT DEMORAT AMB LA MOSTRA	Lesió per radiofreqüència <u>PL</u>	24h	7dies	↓ dèficits inicials, però recupera el nivell d'execució normal després de la lesió	Granon i col., 1994
APARELLAMENT DEMORAT AMB LA MOSTRA		24h	7dies	↓ encara que tingui experiència prèvia amb la tasca pre-lesió, mostra dèficits	
TASQUES OLFACTÒRIES					
DISCRIMINACIÓ SIMPLE D'OLORS	APV <u>PL</u> (antagonista NMDA)	5 min	48h	↓	Tronel i Sara, 2003
	Timolol <u>PL</u> (antagonista. β-adrenèrgics)	5 min 2h	48h	= ↓	Tronel i col., 2004
	Microdiàlisi per NA al <u>PL</u>	32m	↑		
		48m	=		
		64m	=		
		80m	=		
		96m	=		
112m	=				
128m	↑				
144m	=				
	Marcatge de c-Fos al <u>PL</u>	1.5h		↑	Tronel i Sara, 2002

Taula 2. Efectes de diferents manipulacions post-entrenament en el còrtex PL sobre l'execució de diferents tasques conductuals. [adq.: adquisició; ↓: disminueix; ↑: augmenta; =: no afecta]

2.2 L'HIPOCAMP VENTRAL

2.2.1 Neuroanatomia i Neuroquímica

L'HPC rep el seu nom del llatí *hippocampus*, que vol dir cavallet de mar, degut a la similitud de la seva aparença macroscòpica en el cervell humà. **Anatòmicament**, l'HPC forma part de l'anomenada formació hipocampal que engloba diverses regions ben diferenciades: el **gir dentat** (GD), l'**HPC** pròpiament dit, que inclou alhora tres sub-camps: *cornus ammonis* (CA)1, CA2 i CA3, el **complex subicular**, que inclou també tres subdivisions: el SUB, el pre-*subiculum* i el para-*subiculum*, i l'**escorça entorínica**, que en rosegadors se subdivideix en una part medial i una lateral.

En humans, l'HPC es localitza dins del lòbul temporal medial, adjacent a l'amígdala, ocupant el terra del ventricle lateral i ventral al cos callós. Tot i ser una estructura interna, forma part de l'escorça cerebral, on l'escorça es fa més estreta per convertir-se en una única capa molt densa de neurones empaquetades, que es curva en forma de S. L'HPC humà mostra una àrea més ample en la seva porció rostral, el *pes hippocampi* (Gertz i col., 1972), i una part cada vegada més prima a mida que es fa més caudal i que es corba en l'*splenium* del cos callós. En primats no humans, la posició tridimensional de la formació hipocampal és molt similar a la humana i les principals diferències es troben en el major desenvolupament del còrtex temporal d'associació en humans i especialment de l'escorça entorínica. En rates, en canvi, sí s'observen diferències importants, ja que la formació hipocampal presenta una forma similar a la d'un plàtan i s'estén des de la línia mitja del cervell des del nucli septal (rostradorsalment) cap al lòbul temporal (caudoventralment), formant un eix en forma de "C" (Figura 7).

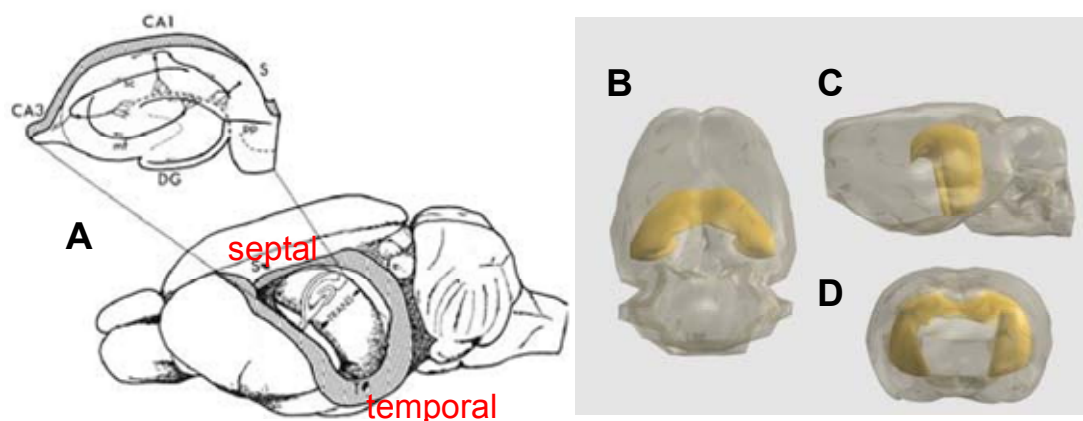


Figura 7. L'hipocamp de la rata. (A) Visió dorsolateral del cervell d'una rata on es mostren l'eix septotemporal i l'eix transversal (Adaptat de Amaral i Witter, 1989). (B) Visió dorsal, (C) visió lateral i (D) visió frontal de l'hipocamp de la rata (Adaptat de Lu i col., 2001)

Aquest eix allargat s'anomena eix septotemporal i l'eix ortogonal s'anomena eix transversal, essent l'estructura de la formació hipocampal molt diferent al llarg d'aquests eixos. Degut a la seva forma allargada i corbada, la literatura científica ha subdividit l'HPC de la rata en dues regions estructuralment diferenciades per la seva ubicació: l'HPC dorsal o septal (HPCd), també anomenat posterior en primats, i l'HPC ventral o temporal (HPCv), anomenat anterior en primats (Figura 8). La majoria d'estudis han treballat sobre la totalitat de l'HPC, però molts d'altres s'han cenyit a una de les dues subdivisions, essent l'HPC dorsal el que ha estat més explorat.

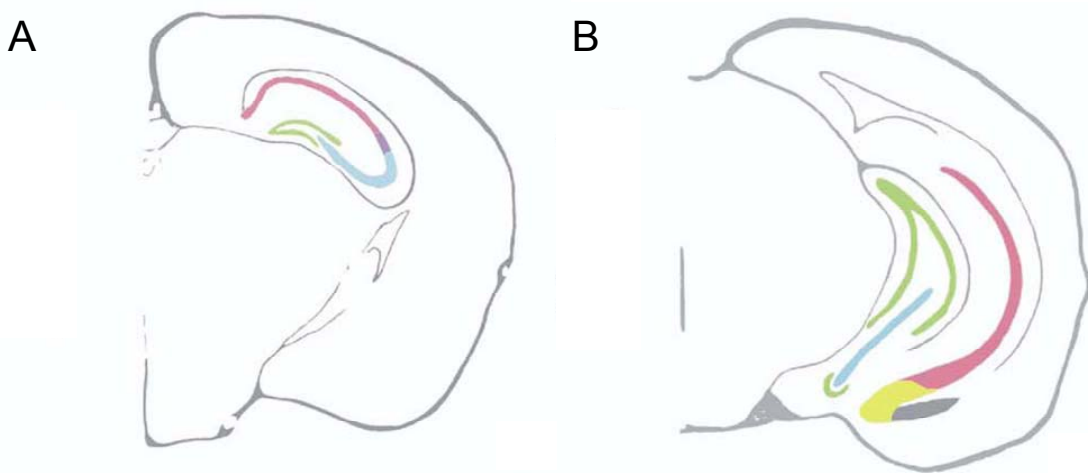


Figura 8. Visió esquemàtica de les diferències en l'estructura de la formació hipocampal en l'HPCd (A) i l'HPCv (B). En rosa CA1, en lila CA2, en blau CA3, en verd el GD i en groc el SUB (Adaptat de Leonardo i col., 2006).

Pel que fa a l'organització **citoarquitectònica** de l'HPC de la rata, el *cornus ammonis* és un plec d'escorça en forma d'U, que conté una capa estreta de cèl·lules piramidals, la capa cel·lular principal de l'HPC, que s'estén des del *pro-subiculum* fins a l'*hilus* (una zona de transició entre el *cornus ammonis* i el GD). Aquesta capa presenta diferències citoarquitectòniques al llarg de la seva extensió, de manera que es poden distingir tres regions diferents: primerament, una regió més adjacent al *pro-subiculum* que conté un camp de cèl·lules piramidals de mida mitjana empaquetades molt densament anomenada CA1, i posteriorment, un altre camp de cèl·lules més grans i menys densament empaquetades anomenades CA2 i CA3 (Figura 8). Per sota de la capa piramidal, s'hi troba una altra capa cel·lular anomenada *stratum oriens* sobre la que s'estenen les dendrites basals de les cèl·lules piramidals, i per sota d'aquesta l'*alveus*. Per sobre de la capa piramidal s'han descrit d'altres capes: l'*stratum lucidum*, l'*stratum radiatum* i l'*stratum lacunosum-moleculare* sobre la qual s'estenen les dendrites apicals de les cèl·lules piramidals (Figura 9). A més de les cèl·lules piramidals, l'HPC presenta una gran població d'interneurons de diferents tipus, i la majoria estan presents en tots

els subcamps de l'HPC. Aquestes neurones presenten una morfologia molt variada en les diferents capes i cadascuna pot arribar a innervar més de 1000 cèl·lules piramidals (Freund i Buzsaki, 1996).

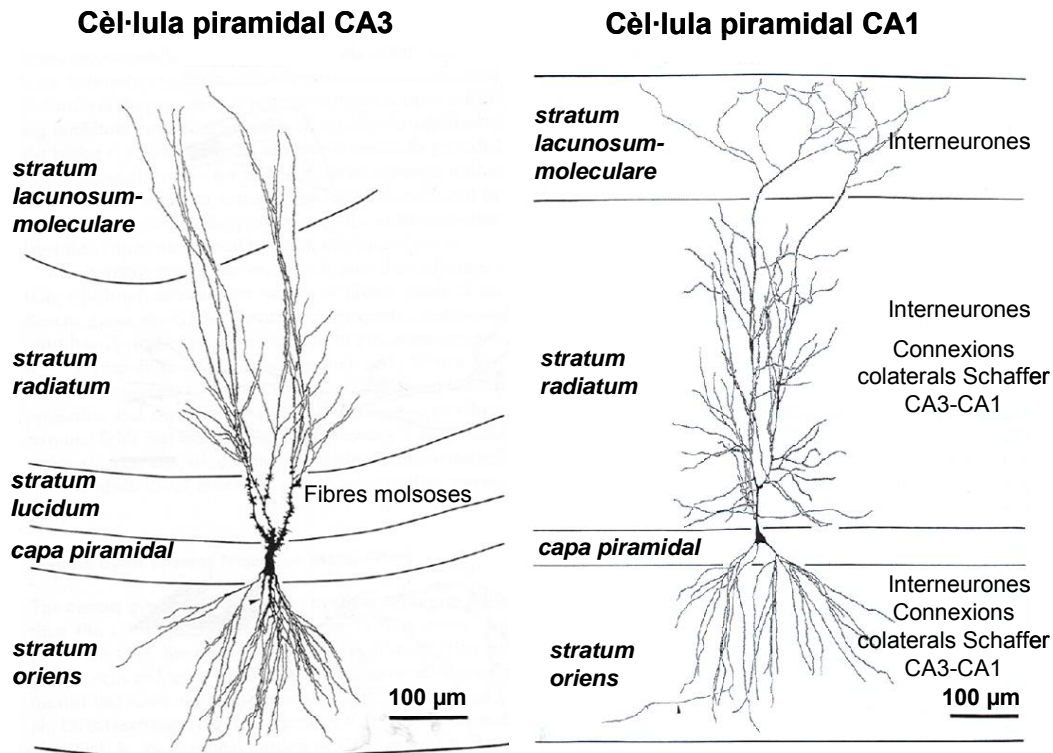


Figura 9. Representació d'una cèl·lula piramidal de CA3 (a l'esquerra) i de CA1 (a la dreta) i les capes cel·lulars de l'hipocamp (Adaptat de Ishizuka i col., 1995).

Respecte a la **connectivitat** de la formació hipocampal, s'han descrit tres sistemes de fibres principals que connecten l'HPC amb la resta de l'encèfal. El primer és el feix angular, que s'origina en l'escorça entorínica, que inclou la via perforant, i que és la principal via d'entrada de les aferències corticals. El segon sistema és la via fímbria-fòrnix amb connexions principalment subcorticals, i l'últim són les comissures dorsal i ventral de l'HPC que connecta ambdues formacions hipocampals entre sí (Figura 10).

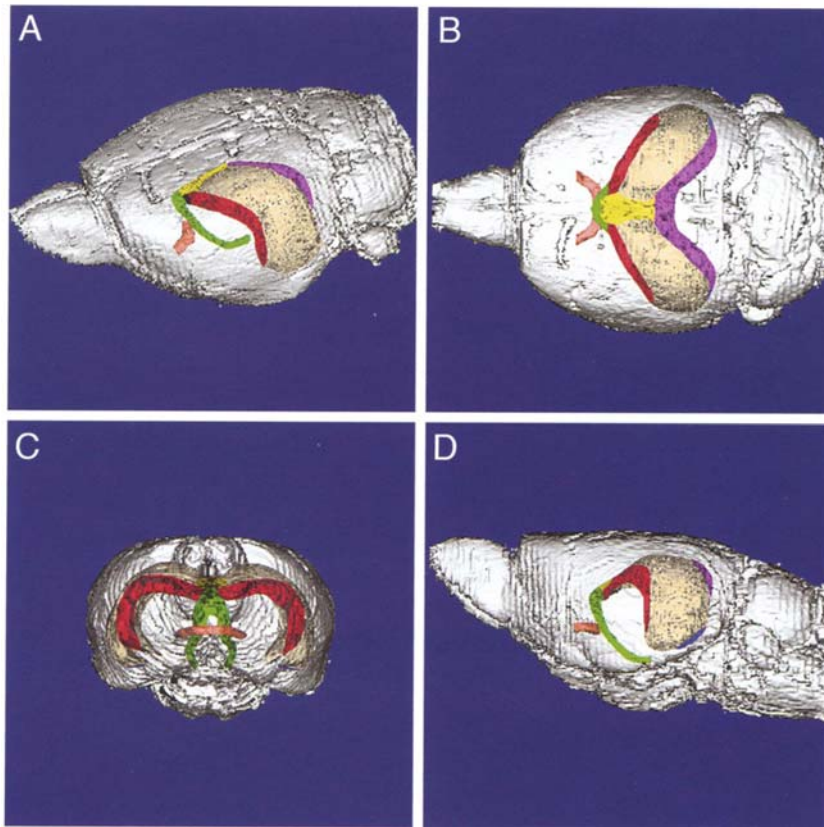


Figura 10. Principals sistemes de connexió de la formació hipocampal. En vermell la fimbria, en groc el fòrnix, en blau el feix angular, en verd la comissura ventral i en lila la comissura dorsal (A) Visió dorsolateral (B) Visió dorsal (C) Visió frontal (D) Visió lateral (Andersen i col., 2007).

La via de fibres més important associada a la formació hipocampal és el **feix angular**, que és la via principal a través de la qual les fibres que s'originen en l'escorça entorínica viatgen a través de l'eix septotemporal a totes les estructures de la formació hipocampal. La via perforant consisteix en les fibres eferents d'aquest feix que projecten des de l'escorça entorínica i que arriben al GD i a l'HPC essent la via principal per la que arriben els *inputs* des del neocòrtex a l'HPC (Witter, 1993). Se l'anomena "perforant" perquè en el cervell humà ha de travessar el SUB per arribar al GD i a l'HPC (Figura 11). La via és pràcticament unidireccional, els *inputs* arriben de l'escorça entorínica i connecten amb el GD i amb les neurones piramidals de CA3, que reben alhora projeccions del GD a través de les fibres molsoses. Des de CA3 s'envien axons cap a les cèl·lules piramidals de CA1 a través de les col·laterals de Schaffer així com a les cèl·lules de CA1 contralaterals a través de la via comissural. Les neurones de CA1, a més, reben també *inputs* directament de la via perforant i envien axons cap al SUB, des d'on alhora es projectaran axons d'*output* hipocampal de tornada cap a l'escorça entorínica, formant un bucle (Figura 11)

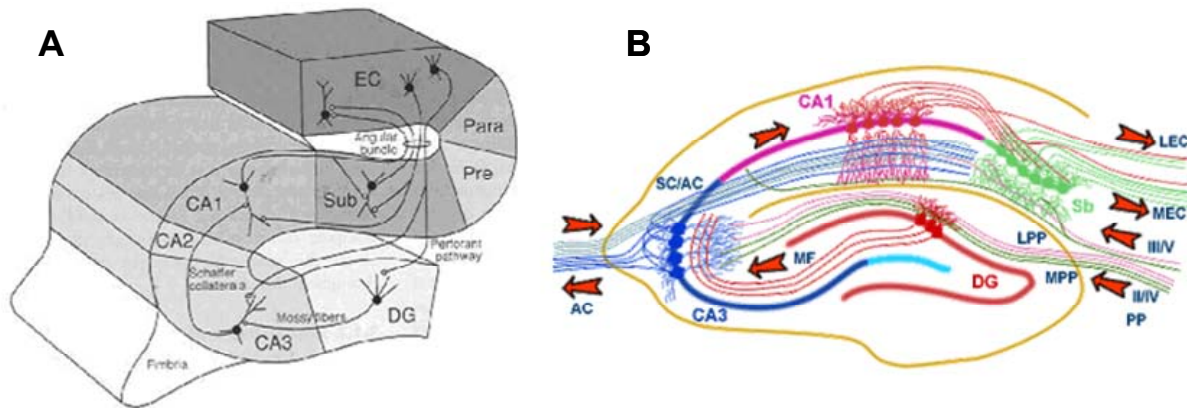


Figura 11. Vies de connexió de la formació hipocampal (A) cervell humà (Andersen i col., 2007) **(B)** cervell de rata (extret de la pàgina web de la Universitat de Bristol) [AC: via comissural; CA1: subcamp de l'hipocamp CA1; CA2: subcamp de l'hipocamp CA2; CA3: subcamp de l'hipocamp CA3; DG: gir dentat; EC: escorça entorínica; LEC: escorça entorínica lateral; LPP: via perforant lateral; MEC: escorça entorínica medial; MF: fibres molsoses; MPP: via perforant medial; Para: para-subiculum; PP: via perforant; Pre: pre-subiculum; Sb i Sub: subiculum; SC: col·laterals de Schaffer]

Una altra via de connexió de la formació hipocampal és la **via fímbria-fòrnix**. Aquesta via és el principal sistema d'aferències i d'eferències de caràcter subcortical (Daitz i Powell, 1954; Powell i col., 1957). La fímbria de la rata té una aparença aplanada, està situada a la cara lateral i rostral de l'HPC, conté uns 900.000 axons aproximadament i les seves fibres estan organitzades topogràficament (Wyss i col., 1980). El fòrnix és la continuació d'aquest feix de fibres cap a estructures subcorticals, se situa just per sota del cos callós i molt proper a la línia mitjana. Tant la fímbria com el fòrnix transporten fibres provinents de l'HPC i del SUB cap als nuclis septals, al nucli *accumbens* i cap a nuclis del tàlem i de l'hipotàlem (Canteras i Swanson, 1992; Swanson i Cowan, 1975). A més, la fímbria-fòrnix també transporta fibres aferents a la formació hipocampal, principalment des dels nuclis septals, del *locus coeruleus* i dels nuclis del rafe.

L'últim sistema de fibres connectives de la formació hipocampal són les **comissures** de l'HPC (Blackstad, 1956; Laurberg, 1979). En la rata existeixen dues comissures, la dorsal i la ventral, i només la comissura ventral ja conté unes 350.000 fibres que creuen la línia mitjana i projecten directament sobre àrees tant homotòpiques com heterotòpiques de la formació hipocampal contralateral. La comissura dorsal creua la línia mitjana per la part posterior del cos callós i transporta fibres provinents principalment del pre-subiculum i de l'escorça entorínica.

Pel que fa a les connexions extrínseques de la formació hipocampal, les principals aferències i eferències s'estableixen recíprocament tant amb diverses regions corticals, com amb multitud d'estructures subcorticals (veure Taula 3 i Taula 4).

Taula 3. Quadre resum de les principals aferències de la formació hipocampal.

REGIÓ	AFERÈNCIES
GIR DENTAT	<ul style="list-style-type: none"> - Tronc de l'encèfal: nuclis del rafe, <i>locus coeruleus</i> i àrea tegmental ventral (ATV) - Septum: SM i BDB - Hipotàlem: nuclis mamil·lars medials
HIPOCAMP	<ul style="list-style-type: none"> - Tronc de l'encèfal: nuclis del rafe i <i>locus coeruleus</i>. - Septum: SM, BDB - Tàlem: nucli <i>reuniens</i> i altres nuclis de la línia mitja - Hipotàlem: àrea supramamil·lar i nucli tuberomamil·lar - Complex amigdalí: nucli basal, basal accessori i corticals - Còrtex: escorces perirínica, postrinal, d'associació visual, auditiva, olfactiva i sensorial
	<i>SUBÍCULUM:</i>
COMPLEX SUBICULAR	<ul style="list-style-type: none"> - Tronc de l'encèfal: nuclis del rafe, <i>locus coeruleus</i> i ATV - Septum: SM i BDB. - Tàlem: nuclis <i>reuniens</i>, paraventricular i parataenial - Hipotàlem: regió supramamil·lar i nucli premamil·lar - Complex amigdalí: nucli basal, cortical posterior i àrea amigdalohipocampal adjacent - Còrtex: escorça perirínica
	<i>PRE-SUBÍCULUM I PARA-SUBÍCULUM:</i>
	<ul style="list-style-type: none"> - Tronc de l'encèfal: nuclis del rafe i <i>locus coeruleus</i>. - Septum: SM i BDBv - Tàlem: nucli anterodorsal, anteroventral, laterodorsal i <i>reuniens</i> - Hipotàlem: nucli supramamil·lar - Còrtex: còrtex retrosplenial i occipital visual.
ESCORÇA ENTORÍNICA	<ul style="list-style-type: none"> - Tronc de l'encèfal: nuclis del rafe, <i>locus coeruleus</i> i ATV - Septum: SM, BDBh i BDBv - Tàlem: nucli <i>reuniens</i>, central medial, romboide, paraventricular i parataenial - Hipotàlem: nucli supramamil·lar, tuberomamil·lar i àrea hipotalàmica lateral

- **Complex Amigdalí:** nuclis basal, nuclis La, corticals i còrtex periamigdalí
- **Estructures olfactòries:** bulb olfatori, nuclis olfactors anterior i còrtex piriforme.
- **Còrtex:** escorces piriforme, insular, cingular, parietal, occipital, perirínica, postrinal, insular agranular i CPFm (PL, IL, AC i còrtex retrosplenial)

Taula 4. Quadre resum de les principals eferències de la formació hipocampal.

REGIÓ	EFERÈNCIES
HIPOCAMP	- Septum: SM
	- Complex amigdalí
	- Còrtex: escorces perirínica, retrosplenial i CPFm
	- Estructures Olfactòries: bulb olfatori i nuclis olfactors anterior
	- Nucli <i>accumbens</i>
	<i>SUBÍCULUM:</i>
COMPLEX SUBICULAR	- Septum
	- Tàlem: nuclis <i>reuniens</i> , interanteromedial, paraventricular i gelatinós
	- Hipotàlem: nuclis mamil·lars i nuclis ventromedial
	- Complex amigdalí: nuclis basal accessori
	- Estructures Olfactòries: nuclis olfactors anterior, tubercle olfatori
	- Còrtex: escorça cingulada anterior, retrosplenial, perirínica i CPFm
	- Altres: nuclis <i>accumbens</i> , claustrum o nuclis endopiriforme i nuclis del llit de la estria terminal
	<i>PRE-SUBÍCULUM I PARA-SUBÍCULUM:</i>
	- Tàlem: nuclis anteriors
	- Hipotàlem: nuclis mamil·lars lateral i medial
	- Còrtex: còrtex retrosplenial i perirínica.

ESCORÇA
ENTORÍNICA

- **Septum:** complex septal lateral
- **Complex Amigdalí:** nucli basal
- **Estructures olfactòries:** tubercle olfactori
- **Còrtex:** escorces perirínica, postrinal, escorces d'associació multimodal, retrosplenial i CPFm (PL, IL, orbitofrontal, agranular insular)
- **Altres:** nucli *accumbens*

Taules 3 i 4. Principals aferències i eferències de la formació hipocampal [Allen i Hopkins, 1989; Amaral i Kurz, 1985; Andersen i col., 2007; Baisden i col., 1984; Burwell i Amaral, 1998; Conrad i col., 1974; Dent i col., 1978; Dolleman-Van der Weel i Witter, 2000; Herkenham, 1978; Insausti i col., 1997; Köhler i Steinbusch, 1982; Loughlin i col., 1986; Magloczky i col., 1994; Moore i Halaris, 1975; Mosko i col., 1973; Nyakas i col., 1987; Pickel i col., 1974; Pikkarainen i col., 1999; Pitkanen i col., 2000; Swanson i Hartman, 1975; Swanson, 1978; Thompson i Robertson, 1987; Van der Werf i col., 2002; Van Groen i Wyss, 1990; Vertes, 1993; Vertes i col., 1999; Wainer i col., 1985; Wouterlood i col., 1990; Wyss i col., 1979; Wyss i Van Groen, 1992]

S'han descrit diferències en quant a les connexions de l'HPC entre la seva subdivisió dorsal i ventral (Amaral i Witter, 1989), que correlacionen amb les seves diferents implicacions funcionals, tal i com veurem més endavant. En aquest sentit s'ha observat que les escorces d'associació visual, auditiva i sensorial, així com l'escorça perirínica projecten majoritàriament sobre l'HPCd a través de l'escorça entorínica lateral, mentre que la informació olfactiva arriba de manera més distribuïda al llarg de l'eix septotemporal (Burwell i Amaral, 1998a; 1998b; Dolorfo i Amaral, 1998a; 1998b; Kosel i col., 1981; Moser i Moser, 1998; Witter i col., 1989). Quant a les eferències, l'HPCv projecta directament sobre el CPF (Barbas i Blatt, 1995; Goldman-Rakic i col., 1984; Jay i Witter, 1991; Verwer i col., 1997), sobre el nucli llit de l'estria terminal, l'amígdala i el nucli *accumbens* (Canteras i Swanson, 1992; Groenewegen i col., 1987; Henke, 1990; Krettek i Price, 1977; Ottersen, 1982; Petrovich i col., 2001; Pitkanen i col., 2000; Swanson i Cowan, 1977; Van Groen i Wyss, 1990), així com sobre altres estructures subcorticals associades a l'eix hipotalàmic-pituitari-adrenal (Amaral Jacobson i Sapolsky, 1991; Siegel i Tassoni, 1971; Swanson i Cowan, 1977; Witter, 1986) i sobre el bulb olfactori (Gulyas i col., 1998; van Groen i Wyss, 1990), mentre que l'HPCd no hi projecta. Aquesta forta connectivitat entre l'HPCv, l'hipotàlem, l'amígdala i el bulb olfactori ha fet proposar un rol important de l'HPCv en l'ansietat i les conductes emocionals, així com en els aprenentatges olfactoris.

D'altres diferències vénen donades, a més, per la seva electrofisiologia i composició neuronal (Risold i Swanson, 1996). En aquest sentit, s'ha constatat que l'HPCd conté una major població de cèl·lules de lloc que l'HPCv, i amb major resolució espacial (Jung i col., 1994), i que a l'HPCv els processos de plasticitat sinàptica tant a

curt com a llarg termini són menys nombrosos que a l'HPCd (Donley i col., 2005; Maggio i Segal, 2007; Maruki i col., 2001; Papatheodoropoulos i Kostopoulos, 2000).

Respecte a la composició **neuroquímica**, l'HPC és una regió composta principalment per neurones glutamatèrgiques (les cèl·lules granulars del GD i piramidals de l'HPC), que representen el 90% de la població neuronal de l'HPC, ja que el 10% restant el componen les interneurons GABAèrgiques. Les interneurons formen una xarxa neural molt ben organitzada que modula i controla l'activitat de les cèl·lules glutamatèrgiques a través d'interaccions sinàptiques inhibidores.

La formació hipocampal es veu enriquida neuroquímicament per nombrosos *inputs* tant colinèrgics com monoaminèrgics (Figura 12). Les projeccions colinèrgiques arriben a l'HPC des de diferents nuclis del PB (principalment des del *septum* i la BDB) a totes les capes de l'HPC, i modulen tant la transmissió glutamatèrgica com la GABAèrgica, tot i que s'ha observat que les varicositats són relativament petites i que mostren una freqüència sinàptica molt baixa (7%) (Umbriaco i col., 1995). Pel que fa als diferents tipus de receptors, estudis d'hibridació *in situ* i immunocitoquímics han observat que el receptor M₁ és el receptor muscarínic més abundant a l'HPC amb una gran expressió a les cèl·lules piramidals de CA1 i CA3, a les cèl·lules granulars del GD i a diverses interneurons, tant en el soma com en les dendrites (Buckley i col., 1988; Levey i col., 1995), mentre que el receptor M₂ és majoritàriament pre-sinàptic (Mrzljak i col., 1993). Quant als *inputs* monoaminèrgics, aquests arriben des de diferents nuclis del tronc de l'encèfal: dopaminèrgics i GABAèrgics de l'àrea tegmental ventral, serotoninèrgics dels nuclis del rafe i noradrenèrgics del *locus coeruleus*. A més, s'han observat una gran varietat de pèptids que subdivideixen la població d'interneurons GABAèrgiques, i una alta concentració de glucocorticoides i mineralocorticoides (McEwen i Wallach, 1973). Pel que fa a les diferències entre l'HPCd i l'HPCv, s'ha observat que la densitat i concentració tant monoaminèrgica com colinèrgica és major en l'HPCv (Gage i Thompson, 1980; Hortnagl i col., 1991; Verney i col., 1985).

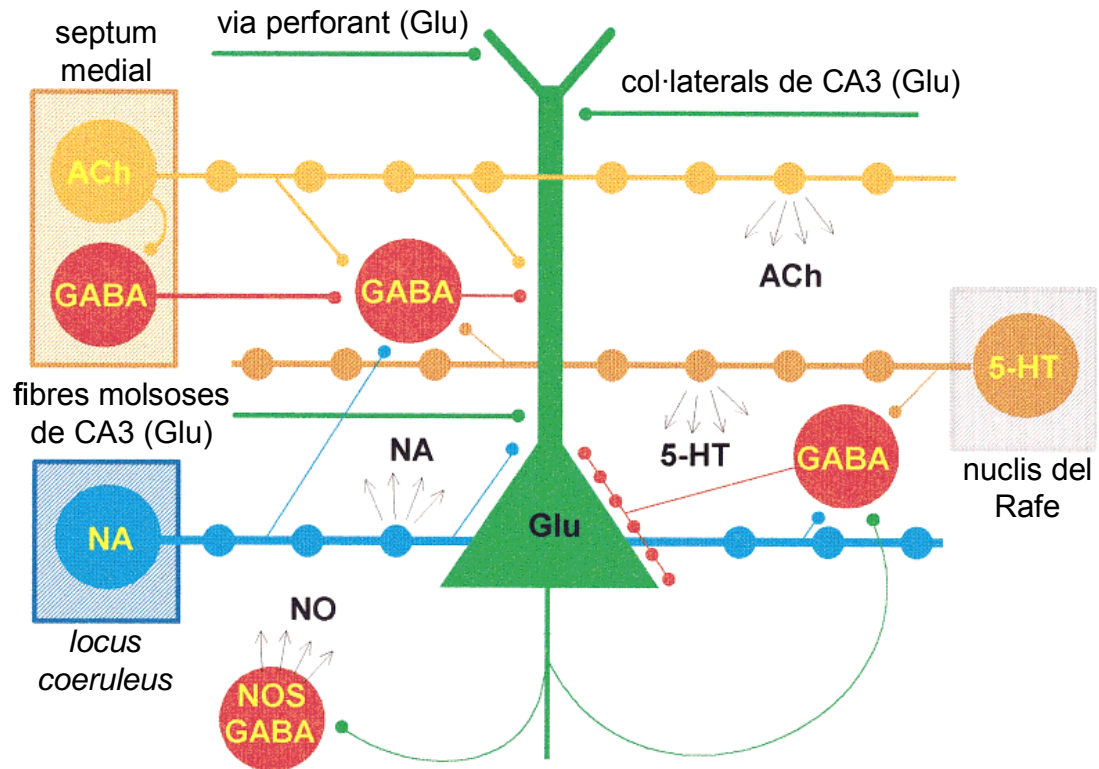


Figura 12. Diagrama esquemàtic de la organització neuroquímica de la formació hipocampal. Les principals cèl·lules (piramidals i granulars) són glutamatèrgiques i les interneurons GABAèrgiques. A més arriben aferències extrahipocampals d'altres nuclis però amb contactes no sinàptics. Les fletxes indiquen alliberació de neurotransmissor no sinàptica. [5-HT : serotonina ; ACh : acetilcolina; Glu: glutamat; NA: noradrenalina; NO: òxid nítric; NOS: síntesi d'òxid nítric] Adaptat de Vizi i Kiss (1998)

2.2.2 Funcions Cognitives i Modulació Colinèrgica

Des d'una perspectiva històrica, l'HPC ha estat implicat en multitud de funcions durant el segle XIX i principis del XX. Fins als anys 30, la formació hipocampal va ser considerada pels neuroanatomistes com una part del sistema olfatori, degut, segurament, a les primeres investigacions en les que l'HPC es considerava una estructura especialment gran en animals macrosmàtics. A l'any 1937, James W. Papez va suggerir que l'HPC formava part d'un circuit anatòmic responsable de la emoció, l'anomenat "Circuit de Papez", que va ajudar a restar importància a la funció olfàctòria de l'HPC. Un any després, Richard Jung i Alois Kornmüller van observar una desincronització de l'electroencefalograma (EEG) neocortical en l'HPC del conill que van anomenar activitat "theta". Posteriorment, es va relacionar aquesta activitat particular amb la funció atencional (Green i Arduini, 1954) i molts altres treballs van recolzar aquesta hipòtesi (Grastýan i col., 1959; Holmes i Adey, 1960; Kaada i col., 1949; Sloan i Jasper, 1950), tot i que posteriorment s'ha vist més implicada en processos de consolidació de la memòria (Axmacher i col., 2006; Cantero i col., 2003; Nishida i col., 2008; Yamaguchi i col., 2004). Finalment, la idea que la formació hipocampal està involucrada amb processos de memòria va arribar l'any 1957 de la mà de William Scoville i Brenda Milner. Aquests investigadors realitzaven extirpacions de la part mesial dels lòbuls temporals dels seus pacients amb la intenció de pal·liar certs símptomes neurològics i psiquiàtrics, i com a conseqüència d'aquestes intervencions van observar que els seus pacients presentaven certs dèficits de memòria.

Als anys 70, aquest paper de la formació hipocampal en l'aprenentatge i la memòria va rebre un fort interès científic i van tenir lloc certs avenços en aquest camp. En primer lloc, es va posar de manifest la possibilitat que existís més d'un tipus de memòria que involucrés la formació hipocampal (Gaffan, 1974; Hirsh, 1974; Nadel i O'Keefe, 1974; Olton i col., 1978). Per una banda, Endel Tulving va diferenciar les memòries d'episodis emmarcats en un context temporoespacial i les memòries semàntiques de fets i materials independents de l'espai i el temps (Tulving, 1972). I per una altra banda, Terry Winograd (1975) va diferenciar la memòria de tipus declarativa de la memòria de tipus procedimental en el camp de la intel·ligència artificial, i això va ser aplicat posteriorment en els estudis d'amnèsia de Cohen i Squire (1980). Altres canvis que van contribuir a l'avenç en l'estudi de les funcions hipocampals van ésser la creació de tasques i proves conductuals millorades i més adients, així com l'inici dels estudis de registres electrofisiològics amb la implantació de microelèctrodes a l'HPC. Gràcies a aquests avenços, actualment es contemplen principalment dues teories pel que fa a l'estudi de les funcions cognitives de la formació hipocampal. La primera implica l'HPC en els processos de memòria declarativa, és a dir, en la formació de la

memòria de fets (memòria semàntica) i esdeveniments o vivències (memòria episòdica) que poden ésser recordats conscientment (Squire, 1992; Squire i col., 2004). L'altra teoria prové de les primeres observacions dutes a terme amb registres electrofisiològics que impliquen l'HPC en la memòria espacial (O'Keefe i Dostrovsky, 1971), i més específicament, amb la formació de mapes cognitius que permeten navegar a través de l'espai (Burgess i col., 2002; O'Keefe i Nadel, 1978), gràcies al descobriment de les cèl·lules de lloc, l'activitat de les quals permet predir els moviments del subjecte en l'espai.

Tanmateix, avui en dia, la relació entre HPC i memòria entesa com que l'HPC és una màquina d'emmagatzemar memòria es contempla com una idea antiga. Estudis més acurats han permès reconèixer que l'HPC treballa conjuntament amb d'altres xarxes i estructures cerebrals, com ara els sistemes neuromodulatoris aferents del tronc de l'encèfal i diverses regions del neocòrtex. Així doncs, el fet que es requereixi la integritat de l'HPC per a algun tipus de memòria no implica que no hi intervinguin altres regions cerebrals. A més, també s'ha postulat que l'HPC podria intervenir en diferents fases de la memòria, com en la codificació de la informació, en els processos de consolidació, i en la seva subseqüent recuperació i reactivació. D'altra banda, centrar les funcions de la formació hipocampal en la memòria és massa excloent, ja que l'HPC també s'ha vist estretament lligat a d'altres funcions com ara les funcions sensoriomotors (Vanderwolf i Cain, 1994), o la detecció de la novetat (Grunwald i col., 1998). A més, també s'ha vist involucrat en la inhibició conductual i l'ansietat (Gray, 1982; Davidson i Jarrard, 2004; Kimble, 1968), ja que la presència d'una gran densitat de receptors d'hormones adrenocorticals com el cortisol i la corticoesterona han fet de l'HPC una estructura clau en la regulació de l'estrès i de l'eix hipotalàmic-pituitari (de Kloet i col., 1999; McEwen i Sapolsky, 1995; Sapolsky, 1985).

Recentment, s'ha intentat localitzar les funcions de la formació hipocampal en les subregions de l'HPC, sobretot al llarg del seu eix septotemporal degut als seus diferents patrons de connectivitat (veure apartat 2.2.1). A grans trets, i tot i que existeixen algunes dades discordants, sembla que hi ha un cert consens a considerar que l'HPCd tindria un paper més rellevant en els aprenentatges espacials, i l'HPCv estaria més involucrat en la regulació de les conductes ansioses i d'estrès i en els aprenentatges aversius i olfactoris, tant en la seva adquisició com en la seva consolidació.

Pel que fa al paper de l'HPCv en els **aprenentatges olfactoris**, val la pena recordar que els *inputs* olfactoris arriben a l'HPC d'una manera generalitzada, no com la resta de modalitats sensorials que arriben exclusivament a la porció més dorsal (veure apartat 2.2.1), de manera que l'HPCv podria exercir un paper més rellevant en aquests tipus d'aprenentatges. En aquest context, s'ha descrit un circuit olfatori-hipocampal

que inclou principalment l'HPC d'una banda (sobretot la seva part ventral), i el bulb olfatori de l'altra, en els quals s'ha enregistrat una activitat oscil·latòria beta relacionada amb la realització d'un condicionament instrumental olfatori (Martin i col., 2007). Pel que fa als paradigmes utilitzats, una de les tasques olfàctories que ha rebut un major interès científic ha estat la TSPA, una tasca de memòria relacional en la que el subjecte ha d'associar dos estímuls olfàctius mitjançant una interacció social (veure apartat 3.2). La TSPA s'ha vist sistemàticament deteriorada per la lesió de diverses regions hipocampals, tant per la lesió de l'HPCd (Winocur, 1990), de l'HPCd i l'HPCv conjuntament (Ross i Eichenbaum, 2006; Winocur i col., 2001), així com per la lesió de l'HPC i el SUB (Alvarez i col., 2001; Bunsey i Eichenbaum, 1995; Clark i col., 2002); tot i que alguns estudis han obtingut resultats contradictoris (Burton i col., 2000). D'altra banda, recentment, alguns estudis han assenyalat un paper més crític de la regió ventral/temporal de l'HPC en la regulació d'aquesta tasca que de la regió dorsal/septal. En aquest sentit, Countryman i col. (2005b) van registrar un augment de l'expressió de pCREB i de c-fos més notable en l'HPCv que en l'HPCd després de l'adquisició de la TSPA, i Smith i col. (2007) van observar un augment de c-Fos exclusivament en l'HPCv, i no en el dorsal, després de l'adquisició i la retenció a les 48h de la tasca. En un altre estudi d'expressió de c-fos a diferents intervals post-entrenament es va descriure un augment de l'activitat neural en l'HPCv durant la retenció a les 24h de la tasca que anava disminuint en els intervals posteriors, en els quals augmentava l'activitat neuronal de les zones del còrtex responsables de l'emmagatzematge de la memòria olfàctòria com el còrtex orbitofrontal, l'entorínic i el piriforme (Ross i Eichenbaum, 2006). En una altra tasca d'ordenació temporal d'estímuls, els subjectes amb la regió ventral de CA1 lesionada van mostrar majors dèficits en ordenar estímuls olfatoris que visuals o espacials (Hunsaker i col., 2008). Finalment, un estudi de registre electrofisiològic va observar una major activitat cel·lular en el SUBv (*subiculum* ventral) durant la presentació d'olors tant conegudes com noves (Petrulis i col., 2005).

Respecte als **aprenentatges aversius** i les conductes relacionades amb l'**ansietat**, sobretot s'ha treballat sobre els efectes de la lesió, inactivació o administració de fàrmacs a l'HPCv en tasques de por condicionada. La gran majoria d'estudis han observat un potent efecte ansiolític d'aquestes manipulacions (Bannerman i col., 2003; Bast i col., 2001; Donley i col., 2005; Hobin i col., 2006; Maren i Holt, 2004; Richmond i col., 1999; Rudy i Matus-Amat, 2005; Sutherland i col., 2008; Trivedi i Coover, 2004; Zhang i col., 2001) indicat per una marcada disminució de la conducta de *freezing* tant en el condicionament de por al context com al to. Alguns treballs han anat més enllà i han estudiat els efectes de la lesió de diferents subregions de l'HPCv sobre aquesta tasca. Així, Maren (1999) va lesionar el SUBv i va observar una gran disminució de la conducta de *freezing* al to i al context, tant en l'aprenentatge com en la

retenció. D'altra banda, Hunsaker i Kesner (2008) van lesionar les subregions CA1 i CA3 ventrals observant en ambdós casos una disminució del *freezing* durant la retenció de la tasca, però no durant la seva adquisició. Altres estudis han investigat també el paper de l'HPCv en tasques de por condicionada, introduint-hi una demora entre l'estímul condicionat i l'incondicionat obtenint resultats molt similars als anteriors (Burman i col., 2006; Esclassan i col., 2008; Rogers i col., 2006; Trivedi i Coover, 2006; Yoon i Otto, 2007). A més, les lesions i manipulacions dutes a terme post-entrenament han permès constatar la implicació de l'HPCv en la consolidació d'aquestes tasques (Maren, 1999; Sutherland i col., 2008; Trivedi i Coover, 2006; Yoon i Otto, 2007). Tot i que tots aquests resultats semblen bastant coherents amb una forta implicació de l'HPCv en la regulació de les conductes ansioses, altres estudis no han observat cap afectació de la por condicionada després de lesionar l'HPCv (Burman i col., 2006; Ferbinteanu i McDonald, 2000; Thibaudeau i col., 2007).

També s'ha observat un deteriorament en tasques d'evitació al bloquejar amb tetrodotoxina l'HPCv (Lorenzini i col., 1997), o al lesionar la subregió CA3 ventral (Stubley-Weatherly i col., 1996), tot i que en un dels estudis més antics s'ha descrit una tendència a la millora en l'adquisició de l'evitació activa d'un sentit després de la lesió de l'HPCv (Nadel, 1968). Altrament, s'ha observat que la infusió d'histamina i d'àcid glutàmic a l'HPCv augmenta la latència de resposta dels animals i deteriora l'adquisició o la consolidació d'una tasca d'evitació activa (Alvarez i Banzan, 2001; 2008; Alvarez i Ruarte, 2004). Una altra tasca en la que l'HPCv s'ha vist implicat és la prepulse inhibition, una tasca en què l'animal aprèn a reduir la resposta de sobresalt a un estímul acústic intens, gràcies a un estímul més dèbil que el precedeix (Bast i col., 2001b). Amb aquesta tasca tots els estudis coincideixen a descriure una disminució d'aquesta resposta de sobresalt després de la lesió o la inactivació de l'HPCv, així com de la infusió d'NMDA (Bast i col., 2001a; 2001b; Klarner i col., 1998; Laplante i col., 2005; Zhang i col., 2002).

El paper modulador de l'HPCv sobre conductes d'ansietat s'ha corroborat, a més, amb lesions o bloqueigs de l'HPCv utilitzant altres tasques com ara el laberint en creu elevat (Bannerman i col., 2002; Calfa i col., 2007; Degroot i Treit, 2004; Kjelstrup i col., 2002; McHugh i col., 2004; Trivedi i Coover, 2004), en proves d'hiponeofàgia (Bannerman i col., 2002; 2003; McHugh i col., 2004), en la cambra *black/white* (Bannerman i col., 2003; McHugh i col., 2004), en la confrontació o interacció social (Bannerman i col., 2002; Calfa i col., 2007; McHugh i col., 2004), en tasques d'apropament al xoc i *burying* (Degroot i Treit, 2004) o en l'exposició i la retenció al context d'estímuls aversius com l'olor de gat (Pentkowski i col., 2006).

Un altre aspecte de les funcions de l'HPCv que ha rebut molt d'interès és la seva implicació en tasques **d'aprenentatge espacial**, generalment amb l'objectiu de diferenciar-lo de l'HPCd, ja que la majoria de treballs conclouen que la memòria espacial depèn exclusivament, o com a mínim en major mesura, de l'HPCd. Si bé és cert que l'HPCd té un paper molt més crític i que s'ha arribat a descriure que només es necessita una porció molt mínima (20%) de l'HPCd per a que es pugui dur a terme l'aprenentatge espacial (Moser i col., 1993), és també cert que l'HPCv compta amb una certa població de cèl·lules de lloc (Jung i col., 1994) i que s'ha observat un augment de l'expressió de c-fos en l'HPCv després de realitzar una tasca d'aprenentatge en laberint radial (Vann i col., 2000). En aquest sentit, també s'ha vist que la lesió o la inactivació de l'HPCv produeix un cert dèficit espacial en el laberint aquàtic de Morris (De Hoz i col., 2003; Ferbinteanu i McDonald, 2000; Stublely-Weatherly i col., 1996) i en proves de laberint radial o en T (Black i col., 2004; Levin i col., 1999; Poucet i Buhot, 2004). En canvi, un major nombre de treballs descriuen una manca d'efectes de la lesió tant en el laberint aquàtic (Bannerman i col., 1999; 2003; Moser i Moser, 1998; Moser i col., 1993; Richmond i col., 1999) com en laberint radial o en T (Bannerman i col., 1999; Levin i col., 1999; Pothuizen i col., 2004; Potvin i col., 2006). També s'ha investigat el paper de certs tipus de receptors de l'HPCv en aquestes proves, sobretot de receptors colinèrgics. Així doncs, s'ha observat un deteriorament en l'execució de tasques espacials després de la infusió a l'HPCv de l'antagonista muscarínic escopolamina i de l'antagonista nicotínic mecamilamina (Kim i Levin, 1996; Mishima i col., 2000). Estudis més concrets s'han centrat en els receptors nicotínics $\alpha 4\beta 2$ i $\alpha 7$, observant una participació en la memòria de treball i en la memòria de referència de diverses tasques espacials (Arthur i Levin, 2002; Bancroft i Levin, 2000; Bettany i Levin, 2001; Felix i Levin, 1997; Levin i col., 2002; Pocivavsek i col., 2006). A més a més, els estudis de microdiàlisi en l'HPCv mostren augments en l'alliberació d'ACh després de realitzar diferents tasques espacials (Chang i Gold, 2003; Pych i col., 2005) així com una correlació negativa entre el dèficit produït per l'administració d'escopolamina sistèmica en un laberint aquàtic i l'alliberació d'ACh a l'HPCv (Mishima i col., 2000). Un altre sistema de neurotransmissió que ha rebut cert interès és el dopaminèrgic, en el que s'ha observat un paper crític dels receptors D2 (Fujishiro i col., 2005; Levin, 1999; Umegaki i col., 2001; Wilkerson i Levin, 1999), i també el glutamatèrgic (Levin i col., 2003). Per últim, estudis de lesió post-entrenament han corroborat la participació de l'HPCv en la consolidació de tasques espacials, com el laberint aquàtic, deteriorant-ne la retenció (Moser i Moser, 1998).

Tot i que la **memòria de treball** no ha estat una funció cognitiva especialment lligada a l'HPCv, alguns treballs amb tasques espacials i tasques amb demora n'han revelat una certa implicació. Com s'ha comentat anteriorment, alguns estudis han

demostrat la participació l'HPCv en la memòria de treball espacial (Arthur i Levin, 2002; Bancroft i Levin, 2000 ; Black i col., 2004; Felix i Levin, 1997 ; Levin i col., 2002; Pocivavsek i col., 2006; Poucet i Buhot, 2004), tot i que existeixen algunes dades contradictòries (Bannerman i col., 2003; Pothuizen i col., 2004). Altres treballs han utilitzat tasques amb demora tant d'aparellament o no aparellament, com d'alternança. En aquest sentit, diversos estudis han observat un deteriorament en aquestes tasques degut a la lesió o inactivació de l'HPCv (Maruki i col., 2001; Stevens i Cowey, 1973), de la lesió del SUBv (Laxmi i col., 1999), així com de la infusió d'escopolamina a l'HPCv (Robinson i Mao, 1997). Altres treballs, en canvi, no han observat aquests dèficits (Bannerman i col., 2002; Mao i Robinson, 1998; Potvin i col., 2006), i a més, un estudi descriu que el deteriorament només es produeix si la lesió de l'HPCv es realitza de manera neonatal, però no si es realitza durant l'edat adulta de l'animal (Lipska i col., 2002).

La lesió de l'HPCv també ha estat tradicionalment relacionada amb un augment de l'**activitat locomotriu**, tot i que els resultats són una mica confusos. Diversos estudis han mostrat hiperactivitat locomotriu després de lesionar l'HPCv (Nadel, 1968; Wood i col., 1997; Yoon i Otto, 2007), després d'infusions d'NMDA (Bardgett i Henry, 1999; Bast i col., 2001b) o de MK-801 (dizocilpina), un antagonista dels receptors NMDA (Zhang i col., 2001), així com una disminució de l'activitat dosi-dependent després de l'administració de tetrodotoxina o muscimol (Bast i col., 2001a). D'altres estudis, en canvi, no han observat aquesta hiperactivitat després de lesionar l'HPCv (Bannerman i col., 2003; Bardgett i Henry, 1999; Daenen i col., 2001; Trivedi i Coover, 2004), ni després de la infusió d'NMDA (Zhang i col., 2001; 2002).

Finalment, l'HPCv s'ha estudiat amb moltes i d'altres tasques, en un intent de seguir perfilant les funcions que depenen de la part ventral de l'HPC, entre elles, tasques de condicionament intrumental, d'habitució, de sensibilització o de discriminació simple visual, tàctil i espacial (veure taula 5).

En resum, tal com s'ha exposat anteriorment, l'HPCv en rosegadors sembla estar implicat principalment en la regulació d'aprenentatges aversius i de conductes d'estrès així com en aprenentatges de tipus olfatori, i d'una manera no tan clara en certs tipus de memòries espacials i en processos de memòria de treball i de regulació de l'activitat locomotriu (Taula 5 i 6). La implicació de l'HPCv en aquestes funcions cognitives s'ha d'entendre dins del seu patró de connectivitat ja que, com s'ha comentat anteriorment, manté fortes i recíproques connexions amb l'amígdala, l'hipotàlem, el CPF i el bulb olfatori, a diferència de l'HPCd.

Taula 5. Manipulacions pre-entrenament de l'Hipocamp Ventral

PARADIGMA	MANIPULACIÓ	TEST	RESULTATS	ESTUDI
TASQUES OLFACTÒRIES				
ORDENACIÓ TEMPORAL D'ESTÍMULS	Lesió <u>CA1v</u>	Adq.	↓ quan els estímuls són olfactoris, però no quan són espacials	Hunsaker i col., 2008
TASQUES DE POR CONDICIONADA				
POR CONDICIONADA AL CONTEXT	Lesió NMDA <u>HPCv</u>	Adq.	↓ <i>freezing</i> ↑ activitat locomotriu	Richmond i col., 1999
		Adq.	↓ <i>freezing</i> ↓ defecació en les sessions d'extinció	Bannerman i col., 2003
		Adq.	= <i>freezing</i> ↓ preferència pel lloc segur	Ferbinteanu i McDonald, 2000
	Muscimol <u>HPCv</u> (agonista GABAa)	RT	↓ <i>freezing</i>	Rudy i Matus-Amat, 2005
	RU 38486 <u>HPCv</u> (antagonista glucocorticoides)	Adq. RT 24h	= ↓ <i>freezing</i>	Donley i col., 2005
POR CONDICIONADA AL TO I AL CONTEXT	Lesió electrolítica <u>HPCv</u>	Adq.	↓ <i>freezing</i> to i context	Trivedi i Coover, 2004
		Adq.	↓ <i>freezing</i> to = <i>freezing</i> context	Maren i Holt, 2004
	Lesió electrolítica i neurotòxica <u>SUBv</u>	Adq.	↓↓↓ <i>freezing</i> to ↓ <i>freezing</i> context	Maren, 1999
	Lesió àcid ibotènic <u>CA1v</u> i <u>CA3v</u> (agonista NMDA)	Adq. RT 24h RT 48h	Lesió CA1v: = adq. to i context ↓ <i>freezing</i> context = <i>freezing</i> to ↓ <i>freezing</i> context = <i>freezing</i> to	Hunsaker i Kesner, 2008
		Adq. RT 24h RT 48h	Lesió CA3v: = adq. to i context ↓ <i>freezing</i> context ↓ <i>freezing</i> to ↓ <i>freezing</i> context ↓ <i>freezing</i> to	
		Adq.	↓ <i>freezing</i> to i context	
	Tetrodotoxina <u>HPCv</u> (bloqueig canals Na ⁺)	Adq.	↓ <i>freezing</i> to i context	Bast i col., 2001
Muscimol <u>HPCv</u> (agonista GABAa)	Adq.	↓ <i>freezing</i> context = <i>freezing</i> to		

		Adq.	↓ <i>freezing</i> to = <i>freezing</i> context	Maren i Holt, 2004
	Estimulació receptors NMDA <u>HPCv</u>	Adq.	↓ <i>freezing</i> to i context	Zhang i col., 2001
	MK-801 <u>HPCv</u> (antagonista NMDA)	Adq.	↓ <i>freezing</i> context = <i>freezing</i> to	
POR CONDICIONADA DEMORADA	Lesió NMDA <u>HPCv</u>	Adq.	↓ <i>freezing</i>	Yoon i Otto, 2007
		Adq.	= amb i sense demora	Thibaudeau i col., 2007
		Adq. RT 7dies	↓ <i>freezing</i> ↓ <i>freezing</i>	Trivedi i Coover, 2006
	Lesió àcid ibotènic <u>CA1v</u> (agonista NMDA)	Adq. RT 24h RT 48h	= ↓ <i>freezing</i> ↓ <i>freezing</i>	Rogers i col., 2006
	Lesió electrolítica <u>HPCv</u>	Adq. RT 24h	= amb i sense demora = amb i sense demora	Burman i col., 2006
	Muscimol <u>HPCv</u> (agonista GABAa)	Adq.	↓ <i>freezing</i> to i context amb i sense demora	Esclassan i col., 2008
TASQUES D'EVITACIÓ				
EVITACIÓ PASSIVA	Tetrodotoxina <u>HPCv</u> (bloqueig canals Na ⁺)	RT 48h	↓	Lorenzini i col., 1997
	Lesió amb àcid kaïníc <u>CA3v</u> (agonista kainat)	RT 24h RT 48h RT 72h RT 96h	↓	Alvarez i Banzan, 2008
EVITACIÓ ACTIVA	Histamina <u>HPCv</u> (agonista histaminèrgic)	Adq.	↓ ↑ latència de fugida	Alvarez i Banzan, 2001
	Estimulació amb àcid glutàmic <u>HPCv</u>	RT 24h	↓ ↑ latència de fugida	Alvarez i Ruarte, 2004
EVITACIÓ ACTIVA D'UN SENTIT	Lesió <u>HPCv</u>	Adq.	Δ	Nadel, 1968
PREPULSE INHIBITION (PPI)				
<i>PREPULSE INHIBITION (PPI)</i>	Infusió d'NMDA <u>HPCv</u> (agonista NMDA)	Adq.	↓	Klarner i col., 1998
		Adq.	↓ dosi-dependent	Zhang i col., 2002b

		Adq. RT 24h	↓ Efecte resistent al pre-tractament amb neurolèptics =	Bast i col., 2001b
	Muscimol <u>HPCv</u> (agonista GABAa)	Adq.	↓ Efecte resistent al pre-tractament amb neurolèptics	Zhang i col., 2002a
	Tetrodotoxina <u>HPCv</u> (bloqueig canals Na ⁺)	Adq.	↓	
	Picrotoxina <u>HPCv</u> (antagonista GABAa)	Adq. RT24h	↓ ↓ sobresalt acústic =	Bast i col., 2001c
	Lesió àcid ibotènic <u>HPCv</u> neonatal (agonista NMDA) + Oxotremorina (agonista muscarínic) sistèmica	Adq.	↓ L'administració de biperiden (antagonista muscarínic) bloqueja el dèficit	Laplante i col., 2005
ALTRES PROVES D'ANSIETAT				
LABERINT EN CREU ELEVAT	Lesió àcid ibotènic <u>HPCv</u> (agonista NMDA)	Adq.	↓ ansietat	Kjelstrup i col., 2002
	Lesió citotòxica <u>HPCv</u>	Adq.	↓ ansietat	McHugh i col., 2004
	Lesió electrolítica <u>HPCv</u>	Adq.	↓ evitació passiva = resposta de fugida	Trivedi i Coover, 2004
	Lesió NMDA <u>HPCv</u>	Adq.	↓ ansietat	Bannerman i col., 2002
	Lidocaïna 2% <u>HPCv</u> (anestèsic local)	Adq.	↓ ansietat	Calfa i col., 2007
	Tetrodotoxina <u>HPCv</u> (bloqueig canals Na ⁺)	Adq.	↓ ansietat	Degroot i Treit, 2004
	Histamina <u>HPCv</u> (agonista histaminèrgic)	Adq.	↑ ansietat	Rostami i col., 2006
	Pyrilamine <u>HPCv</u> (antagonista H ₁)	Adq.	↑ ansietat en dosis altes	
Ranitidine <u>HPCv</u> (antagonista H ₂)	Adq.	En dosis baixes reverteixen efectes de la histamina		
LABERINT EN T ELEVAT	Lesió NMDA <u>HPCv</u>	Adq.	=	Bannerman i col., 2003

CONFRONTACIÓ/ INTERACCIÓ SOCIAL	Lesió citotòxica <u>HPCv</u>	Adq.	↓ ansietat	McHugh i col., 2004
	Lesió NMDA <u>HPCv</u>	Adq.	↓ ansietat	Bannerman i col., 2002
APROPAMENT AL XOC I <i>BURYING</i>	Tetrodotoxina <u>HPCv</u> (bloqueig canals Na ⁺)	Adq.	= xocs ↓ ansietat	Degroot i Treit, 2004
HIPONEOFÀGIA	Lesió NMDA <u>HPCv</u>	Adq.	↓ ansietat	Bannerman i col., 2003
		Adq.	↓ ansietat	Bannerman i col., 2002
	Lesió citotòxica <u>HPCv</u>	Adq.	↓ ansietat	McHugh i col., 2004
<i>BLACK/WHITE BOX</i>	Lesió citotòxica <u>HPCv</u>	Adq.	↓ ansietat	
	Lesió NMDA <u>HPCv</u>	Adq.	↓ ansietat	Bannerman i col., 2003
EXPOSICIÓ A OLOR DE GAT	Lesió àcid ibotènic <u>HPCv</u> (agonista NMDA)	Adq. RT 24h	↓ ansietat ↓ ansietat	Pentkowski i col., 2006
EXPOSICIÓ A GAT		Adq. RT 24h	= ansietat ↓ ansietat	
XOC ELÈCTRIC ALS PEUS		Adq. RT 24h	↓ ansietat ↓ ansietat	
IMMOBILITZACIÓ	Lesió <u>SUBv</u>	Adq.	↑ secreció de glucocorticoides	Herman i col., 1998
TASQUES ESPACIALS				
LABERINT AQUÀTIC	Lesió excitotòxica <u>HPCv</u>	Adq.	↑ execució respecte la lesió d'HPCd	Richmond i col., 1999
	Lesió àcid ibotènic <u>HPCv</u> (agonista NMDA)	Adq.	= execució que el grup lesió d'HPCd	De Hoz i col., 2003
		Adq. RT	= =	Moser i Moser, 1998
	Lesió NMDA <u>HPCv</u>	Adq.	=	Bannerman i col., 2003
		Adq.	∇	Ferbinteanu i McDonald, 2000
		Adq.	↓	Ferbinteanu i col., 2003
	Lesió per aspiració	Adq.	=	Moser i col., 1993
Lesió citotòxica	Adq.	= ↑ velocitat natació	Bannerman i col., 1999	

	Lesió amb àcid kaïníc <u>CA3v</u> (agonista kainat)	Adq.	↓	Stublely-Weatherly i col., 1996
	Galanina HPCv (neuropèptid) 1nmol	Adq. RT 7dies	↑ ↑	Ögren i col., 1996
	Galanina HPCv (neuropèptid) 3nmol	Adq. RT 7dies	↓ ↓	
	Galanina HPCv (neuropèptid) 6nmol	Adq. RT 7dies	= ↓	
LABERINT EN T	Lesió àcid ibotènic <u>HPCv</u> (agonista NMDA)	Adq.	↓ la millora deguda a la nicotina crònica sistèmica	Levin i col., 1999
	Lesió citotòxica <u>HPCv</u>	Adq.	=	Bannerman i col., 1999
LABERINT RADIAL	Lesió excitotòxica <u>HPCv</u>	Adq.	=	Potvin i col., 2006
		Adq.	=	
	Lesió NMDA <u>HPCv</u>	Adq.	= memòria de treball = memòria de referència	Pothuizen i col., 2004
	Lesió àcid ibotènic <u>HPCv</u> (agonista NMDA)	Adq.	= ↓ la millora deguda a la nicotina crònica sistèmica	Levin i col., 1999
	Lidocaïna 2% <u>SUBv</u> (anestèsic local)	Adq.	↓ <i>win-shift</i> espacial	Black i col., 2004
	Lidocaïna 2% <u>HPCv</u> (anestèsic local)	Adq.	↓ memòria de treball ↓ memòria de referència	Poucet i Buhot, 2004
	Escopolamina <u>HPCv</u> (antagonista muscarínic)	Adq.	↓	Mishima i col., 2000
	Escopolamina i.p. (antagonista muscarínic) + Microdiàlisi per ACh a l' <u>HPCv</u>	Adq.	↓ ↑ alliberació d'ACh ↑ dèficit en la tasca, ↓ Alliberació d'ACh	
	Escopolamina <u>HPCv</u> (antagonista muscarínic)	Adq.	↓	Kim i Levin, 1996
	Pilocarpina <u>HPCv</u> (agonista muscarínic)	Adq.	=	
Nicotina <u>HPCv</u> (agonista nicotínic)	Adq.	=		
Mecamilamina <u>HPCv</u> (antagonista nicotínic)	Adq.	↓		

	MLA <u>HPCv</u> (antagonista $\alpha 7$)	Adq.	↓ dosi-dependent	Bettany i Levin, 2001
		Adq.	↓	Felix i Levin, 1997
		Adq.	=	Pocivavsek i col., 2006
		Adq.	↓ memòria de treball = memòria de referència	Levin i col., 2002
	Adq.	↓ memòria de treball ↓ memòria de referència		
	Dh β E <u>HPCv</u> (antagonista $\alpha 4\beta 2$)	Adq.	↓	Felix i Levin, 1997
		Adq.	↓ dosi-dependent	Bancroft i Levin, 2000
		Adq.	↓	Pocivavsek i col., 2006
		Adq.	↓ a dosis altes	Arthur i Levin, 2002
		Adq.	= ↓ si es coadministra amb nicotina sistèmica	Levin i col., 2003
	Dihydrèxina <u>HPCv</u> (agonista D_1)	Adq.	=	Wilkerson i Levin, 1999
	SCH 23390 <u>HPCv</u> (antagonista D_1)	Adq.	=	
	Quinpirole <u>HPCv</u> (agonista D_2)	Adq.	↑ dosi-dependent	Fujishiro i col., 2005
		Adq.	↑ millora el dèficit degut a l'escopolamina sistèmica	
	Raclopride <u>HPCv</u> (antagonista D_2)	Adq.	↓ dosi-dependent	Wilkerson i Levin, 1999
		Adq.	↓	
	Quinpirole <u>sistèmic</u> (agonista D_2) + Microdiàlisi per ACh a l' <u>HPCv</u>	Adq.	↑ alliberació d'ACh a l'HPCv Bloqueig per l'administració d'eticlopride (antagonista D_2)	Umegaki i col., 2001
Microdiàlisi per ACh a l' <u>HPCv</u>	Adq.	Laberint en creu: ↑ alliberació d'ACh a l'HPCv	Chang i Gold, 2003	

		Adq.	Tasca de lloc: ↑ alliberació d'ACh	Pych i col., 2005
			Tasca de resposta: ↑ alliberació d'ACh	
TASQUES D'APARELLAMENT I NO APARELLAMENT				
NO APARELLAMENT DEMORAT AMB LA POSICIÓ	Lesió excitotòxica <u>HPCv</u>	Adq.	=	Potvin i col., 2006
	Muscimol <u>HPCv</u> (agonista GABAa)	Adq.	=	Mao i Robinson, 1998
	Escopolamina <u>HPCv</u> (antagonista muscarínic)	Adq.	↓	Robinson i Mao, 1997
	MK-801 <u>HPCv</u> (antagonista NMDA)	Adq.	=	
APARELLAMENT DEMORAT AMB LA POSICIÓ AMB I SENSE DEMORA	Lesió NMDA <u>HPCv</u>	Adq.	=	Bannerman i col., 2002
TASQUES D'ALTERNANÇA				
ALTERNANÇA DEMORADA EN GÀBIA OPERANT	Muscimol <u>HPCv</u> (agonista GABAa)	Adq.	↓	Maruki i col., 2001
	ALTERNANÇA ESPONTÀNIA	Lesió <u>HPCv</u>	Adq.	↓
ALTERNANÇA DEMORADA EN LABERINT EN T		Lesió àcid ibotènic <u>HPCv</u> (agonista NMDA)	Lesió neonatal	↓
		Lesió adult	=	
ALTERNANÇA REFORÇADA EN LABERINT EN T	Lesió àcid ibotènic <u>SUBv</u> (agonista NMDA)	Adq.	↓	Laxmi i col., 1999
	Lesió NMDA <u>HPCv</u>	Adq.	=	Bannerman i col., 2002
ACTIVITAT LOCOMOTRIU				
CAMP OBERT	Lesió NMDA <u>HPCv</u>	Activitat	=	Bannerman i col., 2003
		Activitat	↑	Yoon i Otto, 2007
	Lesió àcid ibotènic <u>HPCv</u> (agonista NMDA) neonatal	Prepuber.	↓ exploració del centre = activitat	Daenen i col., 2001
		Postpuber.	↓ exploració del centre ↓ habituació entorn ↑ distància	

	Lesió <u>SUBv</u>	Activitat	↓ exploració del centre ↓ deambulació ↑ responsivitat	Herman i col., 1998
	Tetrodotoxina <u>HPCv</u> (bloqueig canals Na ⁺)	Activitat	↓ dosi-dependent	Bast i col., 2001
	Muscimol <u>HPCv</u> (agonista GABAa)	Activitat	↓ dosi-dependent	
	Lidocaïna 2% <u>HPCv</u> (anestèsic local)	Activitat	=	Bardgett i Henry, 1999
	Picrotoxina <u>HPCv</u> (antagonista GABAa)	Activitat	↑ en dosis altes	Bast i col., 2001a
	MK-801 <u>HPCv</u> (antagonista NMDA)	Activitat	↑	Zhang i col., 2001
	Infusió NMDA <u>HPCv</u>	Activitat	=	
		Activitat	↓ dosi-dependent	Zhang i col., 2002
		Activitat	↑ Hiperactivitat bloquejada per neuroleptics	Bast i col., 2001b
		Activitat	↑ Hiperactivitat bloquejada per haloperidol, SCH 23390 i reserpina	Bardgett i Henry, 1999
GÀBIA PER MONITORITZAR ACTIVITAT LOCOMOTRIU	Lesió electrolítica <u>HPCv</u>	Activitat	=	Trivedi i Coover, 2004
	Lidocaïna 2% <u>HPCv</u> (anestèsic local)	Activitat	=	Bardgett i Henry, 1999
	Infusió NMDA <u>HPCv</u>	Activitat	↑	
ACTIVITAT EN SITUACIONS NOVES	Lesió <u>HPCv</u>	Activitat	↑	Nadel, 1968
ACTIVITAT LOCOMOTRIU INDUÏDA PER AMFETAMINES	Lesió àcid ibotènic <u>HPCv</u> (agonista NMDA) neonatal	Lesió dia 3	↑ postpubertat	Wood i col., 1997
ESTEREOTÍPES INDUÏDES PER A POMORFINA		Lesió dia 14	↑ prepubertat	
		Lesió dia 3	↑	
Lesió dia 14		↓		
ALTRES TASQUES				
HABITUACIÓ	Lesió <u>HPCv</u>	Adq.	Afectació conducta exploratòria	Nadel, 1968

SENSIBILITZACIÓ	Lesió NMDA <u>HPCv</u>	Adq.	=	Bannerman i col., 2003
ORDENACIÓ TEMPORAL	Lesió <u>CA1v</u>	Adq.	↓ en objectes visuals ↓↓↓ en estímuls olfactoris = en localitzacions espacials	Hunsaker i col., 2008
<i>PHOTOCELL CAGES</i>	Lesió excitotòxica <u>HPCv</u>	Adq.	=	Bannerman i col., 1999
<i>DRL TASK</i>		Adq.	↓	
APRENENTATGE PROBABILÍSTIC	Lesió <u>HPCv</u>	Adq.	↓	Stevens i Cowey, 1973
GÀBIA OPERANT	Lidocaïna 2% <u>SUBv</u> (anestèsic local)	Reinst.	↓	Sun i Rebec, 2003
	Blacofen/Muscimol <u>HPCv</u> (agonistes GABAa)	Reinst. Extinció	↓ =	Rogers i See, 2007
DISCRIMINACIÓ VISUAL	Lesió NMDA <u>HPCv</u>	Adq. <i>Reversal</i>	= ↓	McDonald, 2006
DISCRIMINACIÓ TÀCTIL/ESPACIAL		Adq.	=	
PREFERÈNCIA CONDICIONADA AL LLOC	Lesió NMDA <u>HPCv</u>	Adq.	↑	Ferbinteanu i McDonald, 2001
<i>HOT-PLATE TEST</i> (prova de dolor)	Lesió àcid ibotènic <u>HPCv</u> (agonista NMDA) neonatal + Oxotremorina <i>i.p.</i> (agonista muscarínic)	Adq.	↑ latència ↓ sensibilitat al dolor ↑ tremolor, salivació, temperatura corporal	Laplante i col., 2005
COMPORTAMENT SOCIAL	Lesió àcid ibotènic <u>HPCv</u> (agonista NMDA) neonatal	Adq.	= pre i postpubertat	Daenen i col., 2001
CONDUCTA DE JOC		Adq.	↓ <i>pinning</i>	

Taula 5. Efectes de diferents manipulacions pre-entrenament en l'hipocamp ventral sobre l'execució de diferents tasques conductuals. [5-CSRTT: tasca de *five-choice serial reaction time*; Antagon.: antagonista; Adq.: adquisició; i.p.: intraperitoneal; Postpuber: després de la pubertat; Prepuber.: abans de la pubertat; Reinst.: reinstaurament; RT: retest; ↓: disminueix; ↑: augmenta; =: no afecta ∇ i Δ: tendència no significativa]

Taula 6. Manipulacions post-entrenament de l'Hipocamp Ventral

PARADIGMA	MANIPULACIÓ POST-ADO	TEST	RESULTATS	ESTUDI	
TASQUES OLFACTÒRIES					
TRANSMISSIÓ SOCIAL DE PREFERÈNCIA ALIMENTÀRIA	Marcatge de c-Fos a <u>CA3v</u>	Immed. 1 dia 2 dies 7 dies	↑ = ↑ =	Smith i col., 2007	
	Marcatge de c-Fos a <u>GDv</u>	Immed. 1 dia 2 dies 7 dies	↑ = = =		
	Marcatge de c-Fos al <u>SUBv</u>	Immed. 1 dia 2 dies 21 dies	↑ ↑ = =	Ross i Eichenbaum, 2006	
	Marcatge de c-Fos a l' <u>HPCv</u>	Immed. 1 dia 2 dies	↑ = ↑	Countryman i col., 2005b	
	Marcatge de c-Fos al <u>GDv</u>	Immed. 1 dia 2 dies	↑ = ↑		
	Marcatge de pCREB a l' <u>HPCv</u>	Immed 1 dia 2 dies	= = ↑		
	Marcatge de pCREB al <u>GDv</u>	Immed 1 dia 2 dies	↑ = ↑		
	Marcatge de CREB al <u>GDv</u>	Immed	=		
	Marcatge de CREB a <u>CA3v</u>	Immed	=	Countryman i Gold, 2007	
	Marcatge de CREB a <u>CA1v</u>	Immed	=		
	Marcatge de pCREB al <u>GDv</u>	Immed	↑		
	Marcatge de pCREB a <u>CA3v</u>	Immed	↑		
	Marcatge de pCREB a <u>CA1v</u>	Immed	↑		
TASQUES DE POR CONDICIONADA					
POR CONDICIONADA AL CONTEXT	Anisomicina <u>HPCv</u> (inhibidor síntesi proteïnes)	Immed	1 h 48h	= ↓	Rudy i Matus- Amat, 2005
	Muscimol <u>HPCv</u> (agonista GABAa)	Pre-retenció		=	Hobin i col., 2006

POR CONDICIONADA A TO I CONTEXT	Muscimol <u>HPCv</u> (agonista GABAa)	Pre-retenció		=	Maren i Holt, 2004
	Lesió electrolítica <u>HPCv</u>	Immed	RT	↓ <i>freezing</i> a to i context	
	Lesió electrolítica i neurotòxica <u>SUBv</u>	Immed	RT	↓ <i>freezing</i> a to i context	Maren, 1999
	Lesió NMDA <u>HPCv</u>	2 dies 12 setmanes	RT	↓ <i>freezing</i> a to i context	Sutherland i col., 2008
POR CONDICIONADA DEMORADA	Lesió NMDA <u>HPCv</u>	24h	7 dies	↓ <i>freezing</i>	Yoon i Otto, 2007
		24h	7 dies	↓ <i>freezing</i>	Trivedi i Coover, 2006
	Lesió electrolítica <u>HPCv</u>	24h	7 dies	=	Burman i col., 2006
TASQUES D'EVITACIÓ					
EVITACIÓ PASSIVA	Tetrodotoxina <u>HPCv</u> (bloqueig canals Na ⁺)	Immed. 0.25h 1.5h 6h Pre-RT	48h	↓ ↓ = = ↓	Lorenzini i col., 1997
EVITACIÓ ACTIVA	Histamina <u>HPCv</u>	Immed. 15 min	24h	↓ ↓	Alvarez i Banzan, 2008
	Pyrilamine <u>HPCv</u> (antagonista H ₁)	Pre- histamina	24h	Bloquegen els efectes de la histamina	
	Ranitidine <u>HPCv</u> (antagonista H ₂)		24h		
ALTRES PROVES D'ANSIETAT					
CONFRONTACIÓ/ INTERACCIÓ SOCIAL	Marcatge de c-Fos a <u>CA1v</u>		1 h	↑	Calfa i col., 2007
	Marcatge de c-Fos a <u>CA2v</u>		1 h	↑	
	Marcatge de c-Fos a <u>CA3v</u>		1 h	↑	
	Marcatge de c-Fos a <u>GDv</u>		1 h	↑	
TASQUES ESPACIALS					
LABERINT AQUÀTIC	Lesió àcid ibotènic <u>HPCv</u> (agonista NMDA)	24h	7 dies	↓	Moser i Moser, 1998
	Muscimol <u>HPCv</u> (agonista GABAa)	Pre-RT	48 h	=	
LABERINT RADIAL	Marcatge de c-Fos a l' <u>HPCv</u>		1.5h	↑	Vann i col., 2000
NOU CONTEXT	Marcatge de c-Fos a l' <u>HPCv</u>		1.5h	↑	

TASQUES D'ALTERNANÇA					
ALTERNANÇA REFORÇADA EN LABERINT EN T	Lesió àcid ibotènic <u>SUBv</u> (agonista NMDA)	24h	7 dies	=	Laxmi i col., 1999
ACTIVITAT LOCOMOTRIU					
CAMP OBERT	Marcatge de c-Fos a <u>CA1v</u>	2h		↑	Hale i col. 2008
	Marcatge de c-Fos a <u>SUBv</u>	2h		↑	
ALTRES TASQUES					
GÀBIA OPERANT	Marcatge de Fra-1 a l' <u>HPCv</u>	1h		↑	Faure i col., 2006

Taula 6. Efectes de diferents manipulacions post-entrenament en l'hipocamp ventral sobre l'execució de diferents tasques conductuals. [Immed.: immediat; RT: retest; ↓: disminueix; ↑: augmenta; =: no afecta]

2.3 L'AMÍGDALA BASOLATERAL

2.3.1 Neuroanatomia i Neuroquímica

L'amígdala rep el seu nom de la paraula grega "ametlla" degut a la seva forma ovoide en primats i va ser identificada per primera vegada per Burdach a principis del s.XIX. En rates, l'amígdala no presenta una forma tan definida però, majoritàriament, els nuclis que formen part d'aquesta estructura en primats també es poden identificar en els rosegadors. **Anatòmicament**, en el cervell humà, aquesta estructura telencefàlica es localitza dins del lòbul temporal medial, adjacent a l'HPC i als ventricles laterals (Figura 13). En el cervell de la rata, l'amígdala també està situada al lòbul temporal medial i limita al llarg de la seva extensió rostro-caudal amb el còrtex, l'HPC, l'estriat i els ventricles laterals (Gray i Bingaman, 1996) (Figura 13).

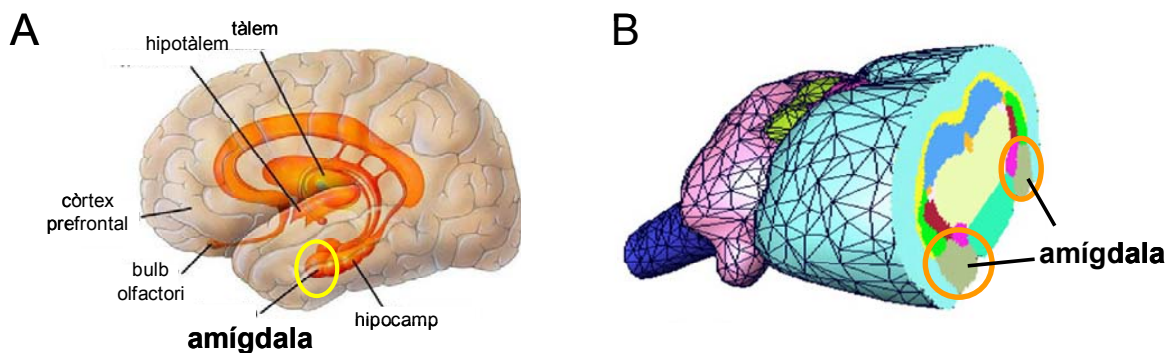


Figura 13. Localització esquemàtica de l'amígdala en el cervell humà (A) (adaptat de la plana web de Scienceblogs) **i en el cervell de rata (B)** (extret de Ma i col., 2008).

Donat que l'amígdala comprèn un grup molt heterogeni de nuclis, tant des del punt de vista citoarquitectònic com histoquímic o de connectivitat, moltes vegades es denomina "complex amigdalí" (Price i col., 1987). Aquest complex amigdalí està format per 13 nuclis i varies regions corticals, tot i que no existeix un consens unitari pel que fa a la descripció i nomenclatura d'aquestes estructures i nuclis. Una de les classificacions dels nuclis de l'amígdala més acceptada és la descrita per Price (Price i col., 1987) amb algunes modificacions posteriors (Jolkkonen i Pitkänen, 1998b; Pitkänen i col., 1997), i un dels avantatges d'utilitzar aquesta nomenclatura és que els nuclis presumiblement homòlegs en altres espècies són similars (Amaral i col., 1992 ; Price i col., 1987; Sorvari i col., 1995). Segons aquesta classificació es poden dividir els nuclis de l'amígdala en tres grups: els nuclis profunds, amb importants connexions amb el còrtex, els nuclis superficials, directament connectats amb el sistema olfatori o sistema olfatori accessori, i altres nuclis connectats amb regions de control autònom de

l'hipotàlem lateral i del tronc de l'encèfal. En la següent taula (Taula 7) es resumeix aquesta classificació i es complementa amb les abreviatures utilitzades en l'atlas de Paxinos i Watson (1997) entre parèntesi. En la subsegüent figura (Figura 14) es mostra un diagrama amb la localització d'alguns d'aquests nuclis en el cervell de la rata.

Taula 7. Quadre resum dels nuclis amigdalins i les seves divisions nuclears

NUCLIS PROFUNDS	- Nucli Lateral (La)
	Divisió dorsolateral (LaDL)
	Divisió ventrolateral (LaVL)
	Divisió medial (LaVM)
	- Nucli Basal (BL)
	Divisió magnocel·lular (BLA)
	Divisió intermitja (BLA)
	Divisió parvicel·lular (BLP)
	- Nucli Basal Accessori (BM)
	Divisió magnocel·lular (BMP)
Divisió parvicel·lular (BMP)	
NUCLIS SUPERFICIALS	- Nucli del tracte olfactori lateral (LOT)
	- Nucli llit del tracte olfactori accessori (BAOT)
	- Nucli cortical anterior (ACo, BMA)
	- Nucli Medial (Me)
	Divisió rostral (MeAV)
	Divisió central dorsal (MeAD)
	Divisió central ventral (MePV)
	Divisió caudal (MePD)
	- Còrtex periamigdaloides (Co)
	Divisió medial (PMCo)
Divisió sulcal (PLCo)	
- Nucli cortical posterior (PMCo)	

- Àrea amigdaloides anterior (AAD)
- Nucli central (Ce)
 - Divisió capsular (CeC)
 - Divisió lateral (CeL)
 - Divisió intermitja (CeLCn)
 - Divisió medial (CeM)
- Àrea amigdal-hipocampal (AHi)
 - Divisió medial (AHiPM)
 - Divisió lateral (AHiAL)
- Nucli intercalat (I)

ALTRES ÀREES

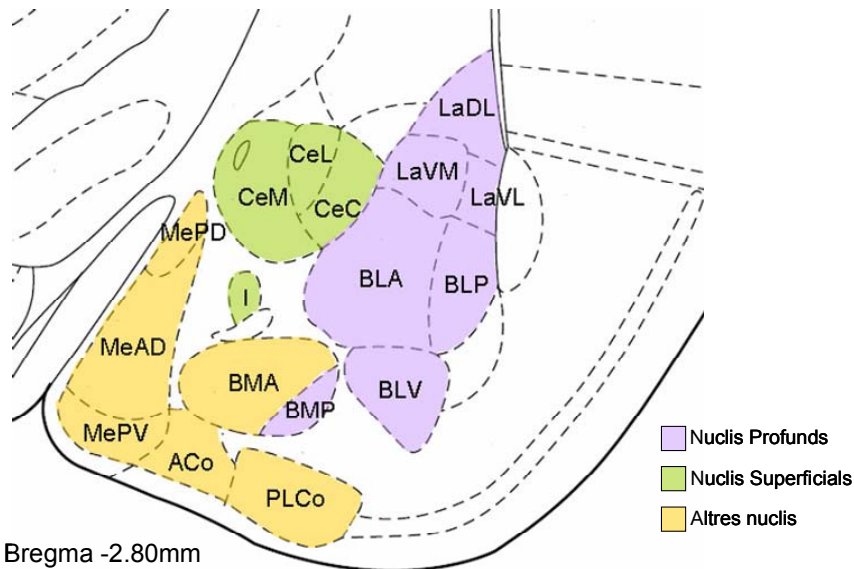


Figura 14. Diagrama de la localització d'alguns nuclis del complex amigdalí i la seva classificació [ACo, nucli cortical anterior; BLA, nucli basolateral magnocel·lular; BLP, nucli basolateral parvicel·lular; BLV, nucli basolateral ventral; BMA, nucli cortical anterior; BMP, nucli basal accessori; CeC, nucli central capsular; CeL, nucli central lateral; CeM, nucli central medial; I, nucli intercalat; LaDL, nucli lateral dorsolateral; LaVL, nucli lateral ventrolateral; LaVM, nucli lateral ventromedial; MeAD, nucli medial dorsal; MePD, nucli medial caudal; MePV, nucli medial ventral; PLCo, còrtex periamigdaloides sulcal] Adaptat de Paxinos i Watson (1997).

De tots aquests nuclis de l'amígdala, és d'especial interès per nosaltres i objecte d'estudi d'aquesta tesi, el nucli BL. La part més rostral del nucli BL, la divisió magnocel·lular, es localitza rostral al nucli La, medial a la càpsula externa i lateral al nucli Ce de l'amígdala. Més caudalment, quan apareixen les divisions intermitja i parvicel·lular, el nucli BL es localitza ventral a La, dorsal al nucli accessori basal i lateral al ventricle lateral (Aggleton, 2000).

El nucli BL de la rata es calcula que conté aproximadament 47.000 neurones, unes 8.000 de les quals es localitzarien en la divisió magnocel·lular del nucli BL, unes 7.000 a la divisió intermitja i finalment unes 32.000, la major part, a la divisió parvicel·lular (Tuunanen i Pitkänen, 2000). Pel que fa a la seva **citoarquitectura**, inicialment es van subdividir dos tipus de poblacions neuronals diferenciades. Per una banda, es van descriure unes cèl·lules de forma similar a les neurones piramidals, que també han estat anomenades cèl·lules espinoses, o cèl·lules de classe I (McDonald, 1982; 1984), i que representen aproximadament el 95% de tota la població neuronal del nucli BL (Hall, 1972; Millhouse i DeOlmos, 1983; Washburn i Moises, 1992). Tot i que presenten certes similituds amb les neurones piramidals del neocòrtex i de l'HPC, aquestes cèl·lules no mostren una organització paral·lela de les seves dendrites, sinó una organització més atzarosa i aleatòria (Faber i col., 2001; McDonald, 1992; Pare i col., 1995; Rainnie i col., 1991; Washburn i Moises, 1992), raó per la qual alguns autors han preferit anomenar-les neurones de projecció en comptes de neurones piramidals (Faber i col., 2001; Pare i col., 1995). D'altra banda, la segona població neuronal descrita en el nucli BL de la rata correspon a un tipus de neurones sensiblement menors, que presenten certes similituds amb les cèl·lules estrellades no espinoses del còrtex, i que se les ha anomenat tant cèl·lules espinoses (Hall, 1972) com cèl·lules de classe II (Millhouse i DeOlmos, 1983). Aquest grup cel·lular representa el 5% de la població neuronal restant, i s'organitza en circuits locals d'interneurones amb diverses ramificacions axonals que envolten el segment inicial de les neurones piramidals o de projecció, exercint un control inhibitori sobre elles (Carlsen, 1988 ; Lang i Pare, 1998 ; McDonald i Betette, 2001; Millhouse i DeOlmos, 1983; Smith i col., 1998). A més, i de la mateixa manera que les interneurones d'altres àrees corticals, s'ha vist que aquestes cèl·lules expressen diferents proteïnes calci dependents, podent-se subdividir així la població d'interneurones, tot i que existeixi un cert solapament entre aquests marcadors (Kempainen i Pitkanen, 2000 ; McDonald i Mascagni, 2001; McDonald, 1997).

El complex amigdalí presenta importants **connexions** recíproques amb diferents estructures telencefàliques com l'escorça cerebral, els ganglis basals o la formació hipocampal, també amb estructures diencefàliques com el tàlem i l'hipotàlem, així com amb estructures del tronc de l'encèfal i fins i tot amb regions de la medul·la espinal. Les vies que connecten l'amígdala amb les estructures subcorticals viatgen a través de dos feixos de fibres que contenen tant eferències com aferències de l'amígdala (Price i col., 1987): la Via Amígdalofugal Ventral i l'Estria Terminal (ST), mentre que les projeccions corticals es realitzen a través de la càpsula externa (LeDoux, 1992). Així doncs, s'han descrit projeccions que viatgen a través de la via amígdalofugal ventral cap a la SI, als ganglis basals, a l'hipotàlem, al tàlem i al tronc de l'encèfal (Price i col., 1987). Per altra

banda, les principals projeccions que viatgen a través de la ST arriben al nucli caudat, també a l'hipotàlem i al nucli llit de l'estria terminal que projecta cap a diverses zones de l'encèfal inclòs l'NBM del PB i l'hipotàlem de nou (Liang i col., 1990; Price i col., 1987). Cal afegir que si bé les projeccions a l'hipotàlem i al nucli llit de l'estria terminal són molt importants, la ST també projecta a altres zones com als ganglis basals, al *septum*, al nucli olfatori anterior, al bulb olfatori, al bulb olfatori accessori i al còrtex pre-piriforme (De Olmos i Ingram, 1972; Price i col., 1987). Les fibres eferents de la majoria de nuclis amigdalins surten generalment a través de les dues vies, i normalment és difícil determinar si les projeccions a una determinada regió de l'encèfal viatgen a través de l'una o l'altra. En aquest sentit, s'ha suggerit que malgrat la via amígdalofugal ventral i la ST generalment es consideren com a dues vies independents, possiblement seria més correcte considerar-les com a dos components d'una única via escindida per la càpsula interna (Price i col., 1987).

En les següents taules es resumeixen les principals aferències que rep el nucli BL de l'amígdala (Taula 8), així com les seves principals eferències (Taula 9).

Taula 8. Quadre resum de les principals aferències de l'amígdala basolateral

REGIÓ	AFERÈNCIES
CÒRTEX	<ul style="list-style-type: none"> - Àrees gustatòries - Àrees viscerals - Àrees somatosensorials - Escorces visuals i auditives - Escorça perirínica - Còrtex insular - Escorça frontal: PL, IL, PRC medial, AC, AID, AIV
FORMACIÓ HIPOCAMPAL	<ul style="list-style-type: none"> - Escorça entorínica - SUB - CA1
SISTEMA OLFATORI	<ul style="list-style-type: none"> - Còrtex piriforme
TÀLEM	<ul style="list-style-type: none"> - Nucli paraventricular - Nucli paratenial - Nucli centromedial - Nucli interanteromedial

	<ul style="list-style-type: none"> - Nucli <i>reuniens</i> - Nucli subparafascicular - Nucli parafascicular (PF) - Nucli mediodorsal - Nucli geniculat medial
HIPOTÀLEM	<ul style="list-style-type: none"> - Àrea preòptica lateral - Nucli ventromedial - Nucli dorsomedial - Àrea hipotalàmica lateral - Nuclis premamil·lars - Nuclis supramamil·lars
ESTRIAT i PB	<ul style="list-style-type: none"> - Globus pà·lid ventral - SI - BDBh - NBM - SM - Nucli lliat de l'estria terminal
TRONC DE L'ENCÈFAL	<ul style="list-style-type: none"> - Nucli peripeduncular - Substància grisa periaqüeductal - Àrea Tegmental Ventral - Nucli pedunculopòntic tegmental - Nucli central superior - Nucli linearis caudalis - Substància negra - Nuclis del rafe dorsals - <i>Locus coeruleus</i> - Nucli parabraqüial - Nucli cuneiforme
AMÍGDALA	<ul style="list-style-type: none"> - Nucli La - Nucli cortical anterior - Nucli BL contralateral

Taula 9. Quadre resum de les principals eferències de l'amígdala basolateral

REGIÓ	EFERÈNCIES
CÒRTEX	<ul style="list-style-type: none"> - Escorça perirínica - Còrtex frontal: IL, PL, AC, PRC medial, PRC lateral, còrtex orbital medial i lateral i ínsula agranular.
FORMACIÓ HIPOCAMPAL	<ul style="list-style-type: none"> - Escorça entorínica - CA3 i CA1 (temporal o ventral) - SUB temporal o ventral - Para-<i>subiculum</i> - CA2
SISTEMA OLFATORI	<ul style="list-style-type: none"> - Tubercle olfatori - Còrtex piriforme - Nucli endopeduncular
TÀLEM	<ul style="list-style-type: none"> - Nucli MD
HIPOTÀLEM	<ul style="list-style-type: none"> - Àrea hipotalàmica lateral - Nucli ventromedial
ESTRIAT I PB	<ul style="list-style-type: none"> - Nucli <i>accumbens</i> - Nucli caudat - Nucli putamen - Globus pà·lid caudal - SI - <i>Clastrum</i> - Nucli llit de l'estria terminal - NBM
AMÍGDALA	<ul style="list-style-type: none"> - Nucli La - Nucli cortical anterior - Nucli Ce - Nucli del tracte olfatori - Àrea amigdalo-hipocampal - amígdala contralateral: BL, Ce, tracte olfatori lateral, àrea amigdaloide anterior

A part de les connexions extrínseques de l'amígdala i del nucli BL, molts estudis han demostrat una important interconnectivitat entre els diferents nuclis del complex amigdalí (Krettek i Price, 1978; Pitkänen, 2000). D'aquesta manera s'ha descrit que la informació sensorial arribaria al complex amigdalí a través dels nuclis laterals, on es processaria localment i inicialment per després enviar-la cap a altres nuclis seguint una progressió predominantment lateromedial, cap als nuclis basals, on la informació seria reprocessada i avaluada amb major complexitat, per enviar-la finalment cap als nuclis centromedials que actuen com a *output*, o sortida de la informació (Figura 15). Aquestes interconnexions entre els diferents nuclis del complex amigdalí s'han observat tant en rata (Pitkänen, 2000; Pitkänen i col., 1997), com en gat (Krettek i Price, 1978; Pare i col., 1995; Smith i Pare, 1994; Smith i col., 1998) i en mona (Amaral i col., 1992).

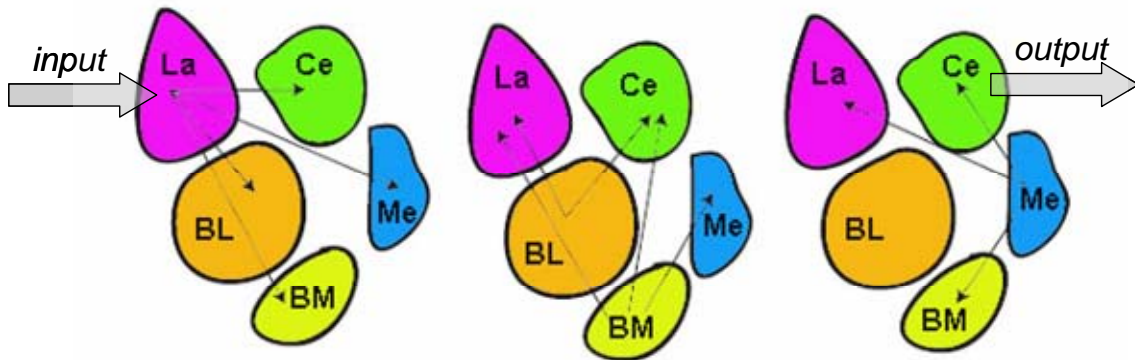


Figura 15. Esquema de les principals connexions entre els nuclis amigdalins. La informació sensorial arribaria a l'amígdala principalment per l'amígdala lateral, des d'on seria enviada cap als altres nuclis, sobretot als basals, per ser elaborada i per otorgar-li un significat, i finalment, enviada cap al nucli central, des d'on sortiria la informació cap a altres àrees probablement efectores, per a realitzar una resposta [BL, nucli basolateral; BM, nucli basal accessori; Ce, nucli central; La, nucli lateral; Me, nucli medial] Adaptat de Sah i col. (2003).

El complex amigdalí, presenta una estructura **neuroquímica** heterogènia i rica. Per una banda, la població neuronal majoritària, les cèl·lules piramidals, s'han mostrat altament immunoreactives pel glutamat i l'aspartat (Farb i LeDoux, 1997; 1999; Smith i Pare, 1994), de manera que són eminentment glutamatèrgiques, igual que les neurones piramidals de l'escorça i de l'HPC, i representen les cèl·lules d'*output* d'aquesta estructura. D'altra banda, l'amígdala també conté alts nivells de GABA (àcid γ -aminobutíric) en la majoria dels seus nuclis, incloent el BL (Price i col., 1987; Roberts, 1992), degut a la seva població d'interneurones.

En l'amígdala s'han observat alts nivells de fibres i terminals immunoreactives a la Colina Acetil transferasa en diferents nuclis de l'amígdala, incloent el nucli BL, que

provenen principalment de les neurones colinèrgiques dels nuclis del PB, concretament del NBM/SI (Price i col., 1987). A més, estudis en rosegadors han suggerit, en base a la concentració d'aquest marcador colinèrgic, que el nucli BL de l'amígdala és l'àrea que rep la major projecció colinèrgica des del PB (Amaral i col., 1992). Pel que fa a les monoamines, l'amígdala presenta una innervació monoaminèrgica també rica, principalment de NA, dopamina (DA) i serotonina (5-HT), i en menor quantitat d'adrenalina. La distribució intra-amígdala és variable, i destaca en primer lloc el nucli Ce, on es concentren *inputs* dels quatre tipus, i en segon lloc el nucli BL, on es concentren *inputs* dopaminèrgics, noradrenèrgics i també serotoninèrgics (Fallon i Ciofi, 1992).

D'altra banda, s'ha descrit l'existència d'altres substàncies distribuïdes pels diferents nuclis de l'amígdala que podrien actuar com a neurotransmissors, entre les quals destaquen una gran quantitat de pèptids i aminoàcids tant excitadors com inhibidors. De fet, si s'exclou l'hipotàlem, el nucli Ce de l'amígdala és la regió de l'encèfal més rica en pèptids. Pel que fa al complex basolateral, s'han descrit diversos pèptids com la colecistoquinina, el pèptid intestinal vasoactiu, la somatostatina i el neuropèptid Y, que no semblen coexistir en les mateixes neurones (Amaral i col., 1992; Price i col., 1987; Roberts, 1992). Finalment, també s'ha observat que l'amígdala conté neurones que alliberen hormones esteroïdals, com els estrògens, els andrògens i els glucocorticoides.

Així doncs, el complex amigdalí es caracteritza per ésser un conjunt molt heterogeni de nuclis que estan interconnectats amb gairebé la totalitat de l'encèfal, destacant les seves connexions amb l'escorça cerebral, els ganglis basals i la formació hipocampal. És una regió rica en diversitat cel·lular així com en diversitat neuroquímica, ja que rep importants projeccions monoaminèrgiques, colinèrgiques i peptidèrgiques de multitud de regions, que, junt amb la seva elaborada xarxa de connexions, fan del complex amigdalí una estructura implicada en diverses funcions cognitives.

2.3.2 Funcions Cognitives i Modulació Colinèrgica

El complex amigdalí s'ha vist involucrat en moltes funcions cognitives diferents. Primerament, l'amígdala és la regió de l'encèfal que més freqüentment s'ha relacionat amb els processos emocionals (Amaral i col., 1992; Davis, 1994; Everitt i Robbins, 1992; Fanselow i Gale, 2003; Gallagher i Chiba, 1996; Kling i Brothers, 1992; LeDoux, 1992a; 1992b; 1993; 1995; 2000; 2003; McGaugh, 2004; Murray, 2007; Ono i Nishijo, 1992; Ritchey i col., 2008), i sobretot ha estat estudiada en relació amb la por, a través de paradigmes aversius com la por condicionada o la potenciació de l'ensurt auditiu (Campeau i Davis, 1995a; Davis, 1992a; 1992b; 1994; Kim i Davis, 1993; Maren i col., 1996a; Tazumi i Okaichi, 2002). D'altra banda, també s'ha implicat l'amígdala en processos d'aprenentatge i memòria, i diversos experiments han posat de manifest que la lesió de l'amígdala pre o post-entrenament és capaç d'afectar l'adquisició i/o retenció de diverses tasques motivades tant aversivament com apetitivament, tot i que la lesió de l'amígdala s'ha relacionat principalment amb dèficits en tasques de tipus aversiu (Cahill i McGaugh, 1990; 1991; Decker i col., 1995; Gallo i col., 1992; Knapska i col., 2006; Liang i col., 1982; McGaugh i col., 1993; Riekkinen i col., 1993; Roozendaal i col., 1993a; Salinas i col., 1993; Yamamoto i col., 1994; Yasoshima i col., 1995). Tanmateix, altres treballs han confirmat la seva participació en aprenentatges apetitius, en l'associació estímulo-recompensa (Aggleton, 1993; Baxter i Murray, 2002; Everitt i col., 2003; Kentridge i col., 1991; McDonald i White, 1993; Peinado-Manzano, 1994; Sullivan i Wilson, 1993; White i McDonald, 1993). Aquest paper de l'amígdala en l'aprenentatge i la memòria s'ha relacionat alhora amb processos de plasticitat neural i de potenciació a llarg termini (Davis, 1992a; 1992b; 1994; Davis i col., 1993; Guterma i Richter-Levin, 2006; LeDoux, 1992b; 1993; 1995; Maren i Fanselow, 1996; Nacher i col., 2002; Pape i Stork, 2003; Stork i Pape, 2002). A més, altres experiments també han involucrat l'amígdala en els processos atencional i de respostes d'orientació cap a estímuls rellevants (Gallagher i col., 1990; Gallagher i Holland, 1994; Gallagher i Chiba, 1996; Hatfield i col., 1996; Holland i Gallagher, 1993a; 1993b). Finalment, l'amígdala també ha estat revisada com una estructura crítica per a la consolidació de memòria, sobretot a través de les seves projeccions sobre altres estructures com l'HPC, el còrtex, el nucli caudat i el nucli *accumbens* (revisat a McGaugh i col., 2002; McGaugh, 2004).

Recentment, els treballs han centrat els seus esforços en estudiar el paper específic dels diferents nuclis que componen el complex amigdalí, a fi de diferenciar les funcions cognitives i conductuals que depenen de cada nucli, obtenint així una visió funcionalment més acurada d'aquesta estructura tan heterogènia. En el nostre cas,

l'objectiu d'estudi ha estat el nucli BL del complex basolateral, el qual s'ha estudiat en relació a gairebé totes les funcions de l'amígdala, exceptuant la funció atencional.

Així doncs, el procés que ha rebut un major interès pel que fa al nucli BL ha estat la funció emocional, que s'ha estudiat a través de **paradigmes aversius** de por i estrés, essent la por condicionada el procediment experimental que més s'ha utilitzat per a provocar i mesurar la por. La por condicionada és un tipus de condicionament clàssic pel qual un estímul neutre, ja sigui un estímul auditiu, visual, olfatori o el propi context, pot adquirir la capacitat de produir reaccions emocionals després d'associar-se temporalment a un fet aversiu. En aquest sentit, s'ha observat que diferents tipus de lesions pre-entrenament del nucli BL deterioren l'adquisició i la retenció de la por condicionada a un estímul, al context o a ambdós (Campeau i Davis, 1995; Maren i col., 1996a; Maren, 1999; Vazdarjanova i McGaugh, 1998), tot i que la seva lesió sembla no produir cap efecte sobre el sobreaprenentatge de la tasca (Maren i col., 1998). D'altra banda, s'ha mostrat el mateix impediment amb la inactivació pre-entrenament del nucli BL amb muscimol (Helmstetter i Bellgowan, 1994; Maren i col., 2001; Muller i col., 1997; Takahashi i col., 2007; Wilensky i col., 1999; 2000), així com un alentiment en l'extinció de la tasca (Ponnusamy i col., 2007). Altres manipulacions del nucli BL pre-adquisició han observat dèficits en l'adquisició de la tasca molt similars, com és el cas del bloqueig dels receptors NMDA (Fanselow i Kim, 1994; Goosens i Maren, 2003; Maren i col., 1996b; Walker i col., 2005), i d'altres no, com el bloqueig dels receptors AMPA (àcid α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiònic)/Kainat (Walker i col., 2005). Així doncs, tots aquests resultats posen de manifest que el nucli BL és una estructura clau per a que es pugui dur a terme l'aprenentatge de la por condicionada, i que la seva lesió o manipulació pre-entrenament en deteriora l'adquisició observant-se una clara disminució de la resposta de *freezing* a l'estímul condicionat (Vazdarjanova i McGaugh, 1998).

Una altra tasca aversiva que ha rebut un gran interès en l'estudi de les funcions del nucli BL ha estat l'evitació inhibidòria. L'evitació inhibidòria, consisteix en un únic assaig en el què es col·loca el subjecte en un compartiment il·luminat que està separat d'un compartiment fosc per una porta deslligant, i que quan s'obra aquesta porta i l'animal creua a l'altre compartiment (degut a la fotofòbia), rep un xoc elèctric a les potes. Amb aquest paradigma, donat que consta d'un únic assaig, només es poden observar dèficits en l'aprenentatge realitzant un test, més o menys demorat, en el que es torna a col·locar la rata en el compartiment il·luminat, i, si recorda el xoc, mostrarà una inhibició de la seva conducta natural a creuar cap al compartiment fosc. En aquest context, tot i que els treballs de lesió pre-entrenament del nucli BL no han mostrat un efecte deteriorant sobre l'adquisició i la retenció de la tasca *per se* (Malin i col., 2007;

Roozendaal i McGaugh, 1997a; Tomaz i col., 1992), altres manipulacions pre-adquisició sí n'han observat una afectació clara. Estudis de bloqueig dels receptors NMDA del nucli BL abans de l'adquisició de la tasca han observat un impediment en la seva memòria a llarg termini, però no a curt termini (Bianchin i col., 1999; LaLumiere i col., 2004b; Liang i col., 1994; Roesler i col., 2000a; 2000b), de la mateixa manera que amb el bloqueig dels receptors AMPA/Kainat (Bianchin i col., 1999). A més, altres sistemes de neurotransmissió han mostrat una implicació temporal molt similar, afectant-se la memòria a llarg termini en un retest a les 24 o 48 hores, però no la memòria a curt termini, en un retest a les 1.5 hores, tant pel que fa a la infusió d'agonistes i antagonistes muscarínics (Barros i col., 2002; Bianchin i col., 1999), com noradrenèrgics (Bianchin i col., 1999; Roozendaal i col., 1999), GABAèrgics (Bianchin i col., 1999) i d'inhibidors de les proteinquinases (Bianchin i col., 1999). D'altra banda, la manipulació dels receptors nicotínics del nucli BL pre-entrenament modulen la retenció de la tasca tant a curt com a llarg termini (Barros i col., 2005). Així doncs, tot i que la integritat total del nucli BL no seria necessària per a l'adquisició i retenció de l'evitació inhibidòria, s'ha vist que els seus diferents sistemes de neurotransmissió jugarien un paper modulador en la seva retenció, sobretot de la memòria a llarg termini, cosa que fa del nucli BL una regió a tenir en compte en altres estudis d'evitació. Per aquest motiu, s'ha implicat també el nucli BL en l'evitació passiva, un paradigma en el què l'animal també ha d'aprendre a inhibir una resposta apresada o natural, per tal d'evitar un càstig. Els receptors colinèrgics del nucli BL s'han vist sensibles a la seva manipulació pre-entrenament, de manera que s'ha observat un deteriorament de l'aprenentatge degut a la infusió intra-BL d'antagonistes muscarínics i nicotínics, i una lleugera millora i un bloqueig del dèficit degut a la infusió dels seus agonistes (Blozovski i Duméry, 1987; Duméry i Blozovski, 1987). Finalment, un últim estudi ha implicat el nucli BL en l'evitació activa de dos sentits, en la que l'animal ha d'aprendre a realitzar una resposta (canviar de compartiment) per evitar un càstig, i en la qual s'ha posat de manifest que el bloqueig pre-entrenament dels receptors NMDA del nucli BL impedeixen la seva adquisició i retenció a les 48 hores, a més de provocar una disminució en l'expressió de c-fos en aquesta àrea (Savonenko i col., 2003).

A part dels aprenentatges aversius, igual que en el cas del complex amigdalí en general, el nucli BL també ha estat implicat en **aprenentatges de tipus apetitiu**, en els què l'estímul reforçant sovint ha estat l'administració d'una droga. D'aquesta manera, la lesió o inactivació pre-entrenament del nucli BL ha estat capaç d'impedir l'adquisició d'un condicionament de preferència al lloc (Fuchs i col., 2002; Hsu i col., 2002) i d'un condicionament instrumental en gàbia operant (Fuchs i col., 2002; Fuchs i See, 2002). Tanmateix, aquests tipus d'estudis han treballat, generalment, sobre el paper del nucli BL en el reinstaurament de la conducta de prémer la palanca reforçada

amb droga, després de la seva extinció. Així doncs, el nucli BL ha demostrat exercir un paper clau en aquest reinstaument de la conducta, ja que la seva lesió o inactivació deteriora sensiblement la seva readquisició (Fuchs i See, 2002; Fuchs i col., 2006; Kantak i col., 2002; McLaughlin i See, 2003; Meil i See, 1997), així com n'impedeix l'extinció un cop reinstaurada (Fuchs i col., 2006). L'adquisició i el reinstaument d'aquesta tasca també s'ha vist sensible a diferents tipus de manipulacions farmacològiques intra-BL, com el bloqueig dels receptors muscarínics que deterioren l'adquisició, però no el reinstaument de la conducta (See i col., 2003), o el bloqueig dels receptors D₁ i D₂ (Berglind i col., 2006; See i col., 2001) i dels receptors NMDA (Feltenstein i See, 2007), que impedeixen el reinstaument de la conducta extingida, amb algunes discrepàncies, i sense veure' una participació clara dels receptors AMPA/Kainat (See i col., 2001). Finalment, el reinstaument de la tasca s'ha vist facilitada, a més, per la infusió intra-BL de d-amfetamina, que genera una estimulació monoaminèrgica generalitzada (Ledford i col., 2003).

Tots aquests resultats, posen de clar manifest la participació del nucli BL en els aprenentatges de tasques associatives, tant apetitives com aversives, participant de manera crítica en el component emocional de les associacions, conferint als estímuls neutres un paper reforçant o aversiu. A més, és d'especial rellevància per a aquesta tesi, el seu paper en els **aprenentatges olfactoris i gustatius**, independentment del seu caràcter apetitiu o aversiu, donat que el nucli BL és una de les regions que rep un major nombre d'*inputs* olfactoris i gustatius: rep importants projeccions olfactòries des del còrtex piriforme i gustatòries des dels nuclis parabraquials i des del còrtex insular (Pare, 2003) (veure apartat 2.3). D'altra banda, estudis de registre electrofisiològic han observat respostes neuronals específiques en el nucli BL tant a estímuls gustatius (Nishijo i col., 1998; Yasoshima i col., 1995) com a estímuls olfactoris (Rosenkranz i Grace, 2002; Sevelinges i col., 2004). A més, altres estudis també de registre electrofisiològic del nucli BL, han observat l'activació específica de les neurones del nucli BL, durant l'aprenentatge d'una tasca de discriminació olfactiva (Schoenbaum i col., 1998; 1999; 2000) així com durant el *reversal* d'aquest aprenentatge (Schoenbaum i col., 1999; 2000). Tanmateix, un últim estudi d'aquest mateix grup d'investigadors va mostrar que la lesió amb NMDA pre-entrenament del nucli BL no afectava ni a l'adquisició ni al *reversal* de la tasca, però sí provocava un deteriorament en la retenció de l'aprenentatge revertit (Schoenbaum i col., 2003). Resultat que concorda, a més, amb l'estudi previ de Hatfield i col. (1992) en el què la lesió amb àcid ibotènic pre-entrenament del nucli BL tampoc no impedia l'adquisició d'una tasca de discriminació olfactiva. Pel que fa a la TSPA, una tasca olfactiva relacional en la que l'animal ha d'aprendre a associar dos estímuls olfactoris a través d'una interacció social (veure apartat 3.2), Wang i col. (2006) van descriure un deteriorament de la tasca en un test a

les 24 hores i en un test demorat als 7 dies, després d'inactivar de manera pre-entrenament el nucli BL amb muscimol, mentre que un altre estudi de lesió pre-entrenament del nucli BL no va mostrar cap afectació de la TSPA ni en un test realitzat immediatament després de la interacció, ni a les 24 hores (Burton i col., 2000). Tanmateix, aquest últim treball presentava certes anomalies procedimentals que podrien explicar la manca de dèficits de la lesió del nucli BL (discutit a l'apartat 3.2.2.2). Respecte als condicionaments aversius, el nucli BL ha estat clarament involucrat en tasques com l'aversió condicionada a una olor, en la que la lesió pre-entrenament del nucli BL n'impedeix l'adquisició (Bermúdez-Rattoni i col., 1986), així com el bloqueig dels receptors NMDA (Hatfield i Gallagher, 1995; Walker i col., 2005), i dels receptors β -adrenèrgics (Miranda i col., 2007). D'altra banda s'ha observat una millora en l'adquisició gràcies a la infusió d'un antagonista GABAèrgic (Ferry i Di Scala, 1997), i una manca d'efecte del bloqueig dels receptors AMPA/Kainat (Walker i col., 2005). Resultats molt similars s'han observat amb l'aversió condicionada al gust, en que la lesió i la inactivació del nucli BL pre-entrenament impedeix l'adquisició de la tasca en la majoria dels casos (Bermúdez-Rattoni i col., 1986; Borsini i Rolls, 1984; Morris i col., 1999; Rollins i col., 2001; Simbayi i col., 1986; Wang i col., 2006; Yamamoto i Fujimoto, 1991), tot i que no en tots (Ferry i col., 1995; Hatfield i col., 1992). Altres treballs han intentat estudiar el paper pre-adquisició d'alguns tipus de receptors del nucli BL, com els noradrenèrgics i els serotoninèrgics, i tot i que els resultats semblen indicar una possible participació dels receptors β -adrenèrgics, les dades en general són contradictòries i poc concloents (Borsini i Rolls, 1984; Miranda i col., 2003; 2008). Pel que fa a la potenciació de l'aversió olfactiva per l'associació amb un gust, els resultats són més clars. En aquesta tasca, l'aversió olfactiva que adquireixen els subjectes al condicionar l'olor amb un estímul aversiu, es veu fortament potenciada si durant l'associació es condiciona també un gust, provocant així que l'aversió que els animals experimentaran quan se'ls presenti l'olor condicionada sigui molt major que si es realitzés una aversió olfactiva simple. Els estudis pre-entrenament d'aquesta tasca han demostrat que la lesió (Bermúdez-Rattoni i col., 1986; Ferry i col., 1995; Hatfield i col., 1992), inactivació (Ferry i col., 1995) o el bloqueig dels receptors NMDA (Ferry i Di Scala, 2000) del nucli BL impedeixen que es pugui dur a terme la seva adquisició.

Finalment, tot i que el nucli BL no s'hagi proposat com una regió especialment involucrada en tasques de **memòria de treball**, alguns autors han estudiat la seva possible intervenció en tasques d'aquest tipus. En aquest sentit s'ha estudiat l'efecte de la lesió i del bloqueig de receptors NMDA i dels glucocorticoides pre-entrenament en un laberint aquàtic, sense observar-se, però una afectació clara de la seva adquisició, i només un impediment en la retenció a les 48 hores amb el bloqueig dels receptors dels glucocorticoides (Liang i col., 1994; Roozendaal i McGaugh, 1997a; 1997b). Altres

autors han treballat amb tasques demorades, com el no aparellament demorat amb la mostra, o l'alternança demorada en laberint en T, sense obtenir tampoc, resultats concloents (Aggleton i col., 1989; Peinado-Manzano, 1990; Roozendaal i col., 2004), i amb tasques com l'evitació inhibidòria, comentada anteriorment, on també es permet avaluar la memòria de treball. Amb aquest paradigma, mentre uns estudis han observat una facilitació de la memòria de treball gràcies a la infusió d'agonistes muscarínics i nicotínics, i un deteriorament pels seus antagonistes (Barros i col., 2002; 2005), d'altres no han detectat cap efecte de la infusió d'agonistes i antagonistes glutamatèrgics, GABAèrgics, noradrenèrgics i muscarínics (Bianchin i col., 1999). Per últim, un altre estudi de bloqueig dels receptors NMDA i muscarínics ha mostrat un augment en el nombre d'errors en un test de memòria de treball, però no en un test de memòria de referència en la tasca three-panel runway (Ohno i col., 1993).

Així doncs, queda ben palès que el nucli BL és una estructura clau en diferents tipus d'aprenentatges, especialment aprenentatges de caire emocional, així com per a diverses tasques associatives, tant aversives com apetitives i presenta un paper rellevant, a més, en diferents paradigmes de caire olfatori o gustatiu. En aquest sentit, alguns autors han descartat que la lesió del nucli BL deteriori la capacitat olfàctòria dels animals (Ferry i col., 1995) de manera que els dèficits observats amb aquest tipus de tasques, es deuen a un deteriorament cognitiu i no merament olfatori. El nucli BL participaria en aquests aprenentatges al conferir als estímuls neutres un paper reforçant o aversiu, per així poder realitzar l'associació d'estímuls necessària. Tanmateix, tot i aquest paper crític en aprenentatge (veure Taula 10), el nucli BL ha estat especialment involucrat, a més, en processos de **consolidació de la memòria** (revisat a McGaugh, 2002; 2004; McGaugh i col., 2002; McIntyre i col., 2003; Pare, 2003; Roozendaal i col., 2001).

Diversos autors defensen que el nucli BL del complex amigdalí exerciria un control modulador sobre la consolidació de la memòria a través de les seves connexions i interaccions amb altres regions cerebrals, en comptes d'ésser un lloc d'emmagatzematge de la memòria *per se*, de la mateixa manera que s'havia proposat per a l'amígdala en general. En aquest sentit, tot i que s'ha pogut observar que les lesions (Fuchs i col., 2002; Gale i col., 2004; Maren i col., 1996a; 1998; 1999), la inactivació (Fuchs i See, 2002; Hsu i col., 2002; Sacchetti i col., 1999) i les manipulacions farmacològiques del nucli BL realitzats immediatament post-entrenament deterioren o faciliten la retenció de multitud de tasques com l'evitació inhibidòria, la por condicionada, i d'altres (veure Taula 11), també s'ha vist que les lesions del nucli BL efectuades més demoradament no impedeixen la memòria a llarg termini (Liang i col., 1982; Parent i col., 1995). Això podria implicar que els dèficits en la consolidació

observats amb els tractaments post-entrenament sobre el nucli BL no estarien deteriorant la consolidació de la memòria dins del propi nucli BL, sinó que interrompien la consolidació de la tasca a través dels efectes moduladors de la BL sobre les seves estructures diana, encarregades d'emmagatzemar memòria, com l'HPC o el còrtex (McGaugh 2002; 2004). Aquest paper modulator s'ha estudiat, sobretot, en base al gran nombre d'influències neuromoduladores, sobretot noradrenèrgiques i colinèrgiques, que arriben al nucli BL, i que intervindrien de manera crítica en tot aquest procés modulator.

És ben sabut que els esdeveniments estressants són els més fàcilment recordats, i això sembla degut a l'important alliberació de NA i glucocorticoides que produeixen en el sistema nerviós (revisat a Roozendaal, 1999; van Stegeren, 2008). En aquest sentit, s'ha observat que l'alliberació de NA al nucli BL és un factor clau per a que es pugui dur a terme la consolidació de la memòria (Ferry i col., 1999c; Ferry i McGaugh, 2000), i això s'ha pogut comprovar en molts estudis d'infusions intra-BL immediatament post-entrenament, en què diversos agonistes noradrenèrgics han facilitat la retenció de diverses tasques com l'evitació inhibidora (Ferry i McGaugh, 1999; Ferry i col., 1999a; LaLumiere i McGaugh, 2005; Roozendaal i col., 2002; 2008a), la por condicionada (Berlau i McGaugh, 2006; Huff i col., 2005; LaLumiere i col., 2003), el reconeixement d'objectes (Roozendaal i col., 2008b) o el laberint aquàtic (Hatfield i McGaugh, 1999). D'altra banda, antagonistes noradrenèrgics infusats immediatament després de l'entrenament, han mostrat efectes totalment contraris, és a dir, un clar deteriorament de la retenció d'aquestes tasques (Berlau i McGaugh, 2006; Ferry i col., 1999a; 1999b; Hatfield i McGaugh, 1999; LaLumiere i col., 2004a; Roozendaal i col., 2006; 2007; 2008b). A aquests estudis s'hi sumen, a més, estudis de microdiàlisi que correlacionen l'alliberació de NA al nucli BL amb una millor consolidació de la memòria (Galvez i col., 1996; Hassert, 2004; Hatfield i col., 1999; McIntyre i col., 2003; Quirarte i col., 1998; Williams i col., 1998), i d'altres que han implicat els receptors noradrenèrgics del nucli BL amb mecanismes de plasticitat sinàptica a l'HPC (Akirav i Richter-Levin, 2002; Vouimba i col., 2007). Resultats molt similars s'han obtingut amb els glucocorticoides, tant pel que fa a la infusió al nucli BL post-entrenament d'agonistes (Power i col., 2000; Roozendaal i McGaugh, 1997a; 1997b; Roozendaal i col., 2002a), així com en la regulació de plasticitat sinàptica i de modulació d'altres regions (Akirav i Richter-Levin, 2002; Duvarci i Pare, 2007; Nathan i col., 2004; Roozendaal, 1999; Vouimba i col., 2007).

Un paper rellevant ha demostrat tenir, també, el sistema colinèrgic, i especialment els seus receptors muscarínics, en aquest rol modulator de la consolidació de la memòria del nucli BL (Power i col., 2000; 2003a; 2003b). En aquest context,

molts estudis han observat una facilitació en la retenció de diverses tasques després de la infusió d'agonistes muscarínics immediatament post-entrenament (Barros i col., 2002; Cangoli i col., 2002; LaLumiere i McGaugh, 2005; Malin i col., 2007; Power i col., 2003a; Schroeder i Packard, 2004; Vazdarjanova i McGaugh, 1999) i un deteriorament amb la infusió d'antagonistes muscarínics (Barros i col., 2002; LaLumiere i col., 2004a; Passani i col., 2001; Power i col., 2000; 2003a; Schroeder i Packard, 2002). Els estudis sobre els receptors nicotínics han mostrat uns resultats similars (Barros i col., 2005). D'altra banda, en un estudi de lesió de l'NBM, el major *input* colinèrgic del nucli BL, també es va observar que, tot i que la lesió deteriorava la memòria d'una tasca d'evitació, la infusió d'agonistes colinèrgics concomitants al nucli BL n'atenuava els dèficits, corroborant així, el paper crític dels receptors colinèrgics del nucli BL en la consolidació de la memòria (Power i McGaugh, 2002).

D'aquesta manera, s'ha posat de manifest que les influències neuromoduladores del sistema noradrenèrgic, colinèrgic i dels glucocorticoides dins del nucli BL serien crítiques per a que es dugui a terme la modulació de la consolidació de la memòria de diverses tasques tant aversives com apetitives (veure taula 11). Tanmateix, altres treballs han demostrat la influència d'altres sistemes de neurotransmissió en aquest procés de consolidació, com el glutamatèrgic (Bonini i col., 2003; Ferry i Di Scala, 2000; LaLumiere i col., 2004b; Liang i col., 1994; Maren i col., 1996b; Roesler i col., 2000b; Walker i col., 2005), el dopaminèrgic (LaLumiere i col., 2004a; LaLumiere i McGaugh, 2005), el GABAèrgic (Berlau i McGaugh, 2006; Da Cunha i col., 1999; Ferry i col., 1995; Helmstetter i Bellgowan, 1994; Huff i col., 2005; LaLumiere i McGaugh, 2005; Muller i col., 1997; Ponnusamy i col., 2007; Takahashi i col., 2007; Wang i col., 2006; Wilensky i col., 2000), l'histaminèrgic (Cangoli i col., 2002; Passani i col., 2001), així com altres substàncies com les corticotropines (Roosendaal i col., 2002a; 2008b), i altres hormones i pèptids opiacis (Ma i col., 2005; Roosendaal i col., 2007).

A banda de tots aquests estudis de lesió i de manipulacions farmacològiques post-entrenament, que han posat de manifest que el nucli BL és una regió crítica dins del procés de consolidació de la memòria, altres estudis han utilitzat tècniques diferents per a corroborar aquesta hipòtesi. En aquest sentit, estudis de marcatge de gens d'expressió immediata com el *c-fos* i l'*Egr1* han mostrat un augment significatiu de l'activitat neuronal del nucli BL 90 minuts després de l'adquisició de la DSO (Tronel i Sara, 2002), així com una marcada expressió d'ambdues proteïnes 72 hores després de l'adquisició d'una potenciació de l'aversió olfactiva associada a un gust (Dardou i col., 2006). Amb tot, no totes les dades concorden, ja que un altre treball de marcatge de *c-Fos* no va observar cap augment en la seva expressió en el nucli BL ni immediatament després de l'adquisició de la TSPA, ni 24 o 48 hores després (Smith i col., 2007).

Així doncs, tenint en compte totes les dades exposades, el funcionament del nucli BL estaria influenciat per diverses interaccions neuromoduladores, a través de les quals es duria a terme aquesta regulació de la consolidació de la memòria, a través de les projeccions del nucli BL sobre altres estructures cerebrals (Figura 16).

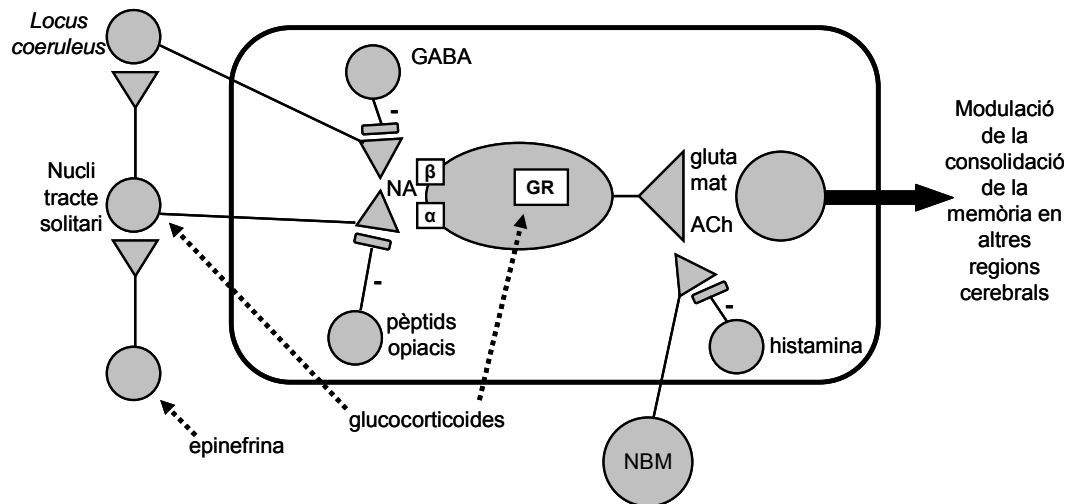


Figura 16. Esquema de les interaccions neuromoduladores dins de l'amígdala basolateral. [ACh, acetilcolina; GABA, àcid gamma-aminobutíric; GR, receptors dels glucocorticoides; NA, noradrenalina; NBM, nucli basal magnocel·lular] Adaptat de McGaugh (2004).

Segons aquest model, l'epinefrina (a través del nervi *vagus*) i els glucocorticoides, estimularien l'alliberació de NA al nucli BL la qual, regulada *in situ* pels pèptids opiacis i el GABA, exerciria la seva funció sobre els receptors adrenèrgics. L'estimulació d'aquests receptors junt amb l'activació dels receptors dels glucocorticoides generarien una resposta que es veuria influenciada, alhora, per l'acció de l'ACh i del glutamat en un pas previ a la sortida de les projeccions del nucli BL cap a les seves àrees de projecció. Respecte a les regions cerebrals que rebrien els *inputs* reguladors del nucli BL, i que estarien involucrades en la consolidació de la memòria, s'han proposat, principalment, l'HPC, el nucli caudat, el nucli *accumbens*, l'escorça entorínica, el còrtex AC i el còrtex insular, regions a les quals el nucli BL hi projecta directament a través de l'estria terminal, o indirectament, a través d'altres regions subcorticals com l'NBM o el nucli *accumbens* (McGaugh, 2002; 2004; McGaugh i col., 2002; McIntyre i col., 2003; Roozendaal i col., 2001).

Taula 10. Manipulacions pre-entrenament de l'Amígdala Basolateral

PARADIGMA	MANIPULACIÓ	TEST	RESULTATS	ESTUDI
TASQUES D'EVITACIÓ				
EVITACIÓ INHIBITÒRIA	Lesió <u>BL</u>	Adq. RT 48h	=	Roosendaal i McGaugh, 1997a
	Lesió àcid ibotènic <u>BL</u> (agonista NMDA)	RT 48h	=	Tomaz i col., 1992
	Lesió NMDA <u>BL</u> (agonista NMDA)	RT 48h	=	Malin i col., 2007
	APV <u>BL</u> (antagon. NMDA)	RT 24h	↓ dosi-dependent	Liang i col., 1994
		RT 24h	↓	Roesler i col., 2000a
		RT 48h	↓	Roesler i col., 2000b
	APV <u>BL</u> + <u>Ce</u> (antagon. NMDA)	RT 1.5h	=	Bianchin i col., 1999
	CNQX <u>BL</u> + <u>Ce</u> (antagon. AMPA/Kainat)	RT 24h	↓	
	NA <u>BL</u> + <u>Ce</u> (agonista NA)	RT 1.5h	=	
		RT 24h	↑	
	Escopolamina <u>BL</u> + <u>Ce</u> (antagon. Muscarínic)	RT 1.5h	=	Barros i col., 2002
	Escopolamina <u>BL</u> (antagon. Muscarínic)	RT 24h	↓	
	Oxotremorina <u>BL</u> (agonista muscarínic)	RT 1.5h RT 24h	= ↑	
	Mecamilamina <u>BL</u> (antagon. Nicotínic)	RT 1.5h RT 24h	↓ ↓	Barros i col., 2005
	Nicotina <u>BL</u> (agonista nicotínic)	RT 1.5h RT 24h	↑ ↑	
	Atropina <u>BL</u> (antagon. ACh)	RT 48h	No bloqueja la millora deguda a la infusió de RU 28362 a l'HPCd ni ipsi ni contralateral	Roosendaal i col., 1999
Atenolol <u>BL</u> (antagon. β-adrenèrgics)	RT 48h	Bloqueja la millora deguda a la infusió de RU 28362 a l'HPCd ipsilateral		

	Infusió benzodicepines (agonista recep. GABA) i.p.	Adquisició Retenció 48h	= ↓	Tomaz i col., 1992
	Lesió BL + benzodicepines i.p.	Adquisició Retenció 48h	= =	
	Picrotoxina <u>BL</u> +Ce (antagon. GABAa)	RT 1.5h RT 24h	= ↑	Bianchin i col., 1999
	Staurosporin <u>BL</u> +Ce (inhibidor PKC)	RT 1.5h	=	
	Kn-62 <u>BL</u> +Ce (inhibidor PK II)	RT 24h	↓	
EVITACIÓ PASSIVA	Atropina <u>BL</u> (antagon. muscarínic)	Adq.	↓	Duméry i Blozovski, 1987
	Arecolina <u>BL</u> (agonista muscarínic)	Adq.	= Bloqueja el dèficit de l'atropina	
	Mecamilamina <u>BL</u> (antagon. Nicotínic)	Adq.	↓ dosi-dependent	Blozovski i Duméry, 1987
	Nicotina <u>BL</u> (agonista nicotínic)	Adq.	↑ lleu Bloqueja el dèficit de la mecamilamina	
EVITACIÓ ACTIVA DE DOS SENTITS	APV <u>BL</u> (antagon. NMDA) + Marcatge de c-Fos	Adq RT 48h	↓ ↓ ↓ marcatge de c-Fos	Savonenko i col., 2003
TASQUES DE POR CONDICIONADA				
CONDICION. CLÀSSIC DE POR	Lesió NMDA <u>BL</u> (agonista NMDA)	RT 24h	↓	Vazdarjanova i McGaugh, 1998
		Adq.	↓	Maren i col., 1996a
		Adq.	= efecte del sobreaprenentatge	Maren i col., 1998
		Adq.	Alentiment de l'adquisició	Maren, 1999
		Adq.	↓ resposta d'ensurt	Campeau i Davis, 1995
	Lesió electrolítica <u>BL</u>	Adq.		
	APV <u>BL</u> (antagon. NMDA)	Adq. RT	↓ ↓	Maren i col., 1996b
		Adq.	↓	Fanselow i Kim, 1994
		Adq.	↓ (to i context)	Goosens i Maren, 2003

		Adq.	↓ condicion. a la olor = to i context	Walker i col. 2005
	NBQX <u>BL</u> (antagon. AMPA/Kainat)	Adq.	=	
	Muscimol <u>BL</u> (agonista GABAa)	Adq. RT	↓ to i context ↓ to i context	Muller i col., 1997
		Adq.	↓	Wilensky i col., 1999
		Adq.	↓ dosi-dependent	Wilensky i col., 2000
		Adq. RT 24h	↓ ↓	Helmstetter i Bellgowan, 1994
		Adq.	↓	Maren i col., 2001
RT 24h	↓	Takahashi i col., 2007		
EXTINCIÓ POR CONDICIONADA	Muscimol <u>BL</u> (agonista GABAa)	Adq.	Alentiment de l'adquisició	Ponnusamy i col., 2007
TASQUES OLFACTÒRIES I GUSTATIVES				
DISCRIMINACIÓ OLFACTÒRIA	Registre electrofisiològic del nucli <u>BL</u>	Adq.	↑	Schoenbaum i col., 1998
		Adq. <i>Reversal</i>	↑ ↑	Schoenbaum i col., 1999
		Adq. <i>Reversal</i>	↑ <i>go/no-go</i> ↑ <i>go/no-go</i>	Schoenbaum i col., 2000
	Lesió NMDA <u>BL</u> (agonista NMDA)	Adq. <i>Reversal</i> RT	= = ↓ RT del <i>reversal</i>	Schoenbaum i col., 2003
	Lesió àcid ibotènic <u>BL</u> (agonista NMDA)	Adq.	=	Hatfield i col., 1992
TRANSMISSIÓ SOCIAL DE PREFERÈNCIA ALIMENTÀRIA	Lesió àcid ibotènic <u>BL</u> (agonista NMDA)	RT Immed RT 24h	= =	Burton i col., 2000
	Muscimol <u>BL</u> (agonista GABAa)	RT 24h RT 7d	↓ ↓	Wang i col., 2006
PREFERÈNCIA ALIMENTÀRIA	Lesió <u>BL</u>	Adq.	↑ consum aliment nou	Borsini i Rolls, 1984
	NA <u>BL</u> (agonista NA)	Adq.	↑ consum aliment familiar	
	Lesió 6-OHDA <u>BL</u> (depleció NA)	Adq.	=	

	5-HT <u>BL</u> (agonista 5-HT)	Adq.	=	
	Lesió 5,7 dihidroxitriptamina <u>BL</u> (depleció 5-HT)	Adq.	=	
AVERSIÓ CONDICIONADA A UNA OLOR	Lesió electrolítica <u>BL</u>	Adq.	↓	Bermúdez-Rattoni i col., 1986
	d-APV <u>BL</u> (antagon. NMDA)	Adq.	↓ dosi-dependent	Hatfield i Gallagher, 1995
	APV <u>BL</u> (antagon. NMDA)	Adq.	↓	Walker i col., 2005
	NBQX <u>BL</u> (antagon. AMPA/Kainat)	Adq.	=	
	Propranolol <u>BL</u> (antagon. β-adrenèrgics)	Adq.	↓	Miranda i col., 2007
	Bicuculina <u>BL</u> (antagon. GABA)	Adq.	↑	Ferry i Di Scala, 1997
PREFERÈNCIA OLFACTÒRIA	Lesió àcid ibotènic <u>BL</u> (agonista NMDA)	Adq.	=	Touzani i Sclafani, 2005
TEST DE PERCEPCIÓ OLFACTÒRIA		Adq.	=	Ferry i col., 1995
AVERSIÓ CONDICIONADA AL GUST	Lesió àcid ibotènic <u>BL</u> (agonista NMDA)	Adq.	↓	Morris i col., 1999
		Adq.	=	Hatfield i col., 1992
		Adq.	↓	Yamamoto i Fujimoto, 1991
		Adq.	=	Ferry i col., 1995
	Muscimol <u>BL</u> (agonista GABAa)	Adq.	=	
	Lesió electrolítica <u>BL</u>	Adq.	↓	Wang i col., 2006
		Adq.	↓	Bermúdez-Rattoni i col., 1986
		Adq.	↓	Simbayi i col., 1986
		Adq.	↓	Rollins i col., 2001
		Adq.	↓	Borsini i Rolls, 1984
		Adq.	↓	

	NA <u>BL</u> (agonista NA)	Adq.	=	
	Lesió 6-OHDA <u>BL</u> (depleció NA)	Adq.	↓	
	Clenbuterol <u>BL</u> (agonista β-adrenèrgics)	Adq.	=	Miranda i col., 2003
	Propranolol <u>BL</u> (antagon. β-adrenèrgics)	Adq.	↓	Miranda i col., 2008
		Adq.	↓ apr. accidental = condicionament	
	5-HT <u>BL</u> (agonista 5-HT)	Adq.	=	Borsini i Rolls, 1984
	Lesió 5,7 dihidroxitriptamina <u>BL</u> (depleció 5-HT)	Adq.	=	
	Microdiàlisi per Glutamat	Adq.	↑ alliberació quan s'administra l'estímul incondicionat (LiCl)	Miranda i col., 2002
POTENCIACIÓ DE L'AVERSIÓ OLFACTÒRIA PER L'ASSOCIACIÓ AMB EL GUST	Lesió àcid ibotènic <u>BL</u> (agonista NMDA)	Adq.	↓	Hatfield i col., 1992
		Adq.	↓	Ferry i col., 1995
	Lesió electrolítica <u>BL</u>	Adq.	↓	Bermúdez-Rattoni i col., 1986
	Muscimol <u>BL</u> (agonista GABAa)	Adq.	↓	Ferry i col., 1995
	d-APV <u>BL</u> (antagon. NMDA)	Adq.	↓	Ferry i Di Scala, 2000
ALTRES TASQUES ASSOCIATIVES				
PREFERÈNCIA A UN LLOC CONDICIONADA	Bupivacaïna <u>BL</u> (anestèsic local)	Adq.	↓	Hsu i col., 2002
	Lesió NMDA <u>BL</u> (agonista NMDA)	Adq.	↓	Fuchs i col., 2002
Adq.		↓		
Reinst.		↓	Meil i See, 1997	
CONDICIONAMENT INSTRUMENTAL REFORÇAT AMB DROGA	Lidocaïna 2% <u>BL</u> (anestèsic local)	Reinst.	↓	Kantak i col., 2002
	Tetrodotoxina <u>BL</u> (bloqueig canals Na ⁺)	Reinst.	↓	McLaughlin i See, 2003
		Reinst.	↓	Fuchs i See, 2002

		Reinst.	↓ ↓ extinció un cop reinstaurada	Fuchs i col., 2006
	Escopolamina <u>BL</u> (antagon. Muscarínic)	Adq.	↓	See i col., 2003
		Reinst.	=	
	APV <u>BL</u> (antagon. NMDA)	Reinst.	↓ ↓ extinció un cop reinstaurada	Feltenstein i See, 2007
		Reinst.	=	See i col., 2001
	CNQX <u>BL</u> (antagon. AMPA/Kainat)	Reinst.	=	
	SCH 23390 <u>BL</u> (antagon. D ₁)	Reinst.	↓	
		Reinst.	↓	Berglind i col., 2006
	Racloprida <u>BL</u> (antagon. D ₂)	Reinst.	↑ dosis baixes ↓ dosis altes	
		Reinst.	=	See i col., 2001
	SCH 23390 + Racloprida	Reinst.	↓	
	D-amfetamina <u>BL</u> (facilitació monoaminèrgica)	Pre-extin. Reinst.	= extinció ↑	Ledford i col., 2003
TASCA DISCRIMINATIVA	APV <u>BL</u> (antagon. NMDA)	Adq.	↓ dosi-dependent	Burns i col., 1994
TASQUES DE MEMÒRIA DE TREBALL				
LABERINT AQUÀTIC	Lesió <u>BL</u>	Adq. RT 48h	= =	Roosendaal i McGaugh, 1997a
	RU 38486 <u>BL</u> (antagon. Glucocorticoides)	Adq. RT 48h	= ↓	
		Adq. RT 48h	=	Roosendaal i McGaugh, 1997b
	APV <u>BL</u> (antagon. NMDA)	Adq.	=	Liang i col., 1994
NO APARELLAMENT DEMORAT AMB LA MOSTRA	Lesió neurotòxica <u>BL</u>	Adq.	= ↑ respostes neofòbiques	Aggleton i col., 1989
	Lesió electrolítica <u>BL</u>	Adq.	↓ quan els estímuls són visuals o tàctils = pistes espacials	Peinado- Manzano, 1990

TASCA ESPACIAL I NO ESPACIAL	Lesió <u>BL</u>	Adq.	=	Wan i col., 1994
EVITACIÓ INHIBITÒRIA	Oxotremorina <u>BL</u> (agonista muscarínic)	Adq.	↑ memòria de treball	Barros i col., 2002
	Escopolamina <u>BL</u> (antagon. Muscarínic)	Adq.	↓ memòria de treball	
		Adq.	= memòria de treball	Bianchin i col., 1999
	Nicotina <u>BL</u> (agonista nicotínic)	Adq.	↑ memòria de treball	Barros i col., 2002
	Mecamilamina <u>BL</u> (antagon. Nicotínic)	Adq.	↓ memòria de treball	
	CNQX <u>BL</u> (antagon. AMPA/Kainat)	Adq.	= memòria de treball	Bianchin i col., 1999
	APV <u>BL</u> (antagon. NMDA)	Adq.	= memòria de treball	
	NA <u>BL</u> (agonista NA)	Adq.	= memòria de treball	
	Picrotoxina <u>BL</u> (antagon. GABAa)	Adq.	= memòria de treball	
Staurosporin <u>BL</u> (inhibidor PKC)	Adq.	= memòria de treball		
Kn-62 <u>BL</u> (inhibidor PKII dependent de Calci)	Adq.	= memòria de treball		
ALTERNANÇA DEMORADA EN LAB. EN T	Lesió NMDA <u>BL</u> (agonista NMDA)	Adq.	=	Roosendaal i col., 2004
THREE-PANEL RUNWAY TASK	CPP <u>BL</u> (antagon.NMDA)	Adq.	↑ errors en el test de memòria de treball = en memòria de referència	Ohno i col., 1993
	Escopolamina <u>BL</u> (antagon. Muscarínic)	Adq.	↑ errors en el test de memòria de treball = en memòria de referència	
ALTRES TASQUES				
LABERINT ELEVAT EN T	Lidocaïna 2% <u>BL</u> (anestèsic local)	Adq.	↓	Tomaz i col., 2003
CAMP OBERT	Lesió NMDA <u>BL</u> (agonista NMDA)	Adq.	= activitat locomotriu	Gale i col., 2004

Taula 10. Efectes de diferents tractaments experimentals pre-entrenament en l'amígdala basolateral sobre l'adquisició i la retenció de diverses tasques. [Adq.: adquisició; Antagon.: antagonista; Condicion.: condicionament; Extin.: extinció; Immed.: immediat; LiCl: clorur de liti; Reinst.: reinstaurament; RT: retest; ↓: disminueix; ↑: augmenta; =: no afecta]

Taula 11. Manipulacions post-entrenament de l'Amígdala Basolateral

PARADIGMA	MANIPULACIÓ POST-ADQ	TEST	RESULTATS	ESTUDI	
TASQUES D'EVITACIÓ					
EVITACIÓ INHIBITÒRIA	Clenbuterol <u>BL</u> (agonista β -adrenèrgics)	Immed	48 h	1.0 ng: = 10.0ng: \uparrow 100.0 ng: = 1000.0 ng: =	Ferry i McGaugh, 1999
		Immed	48 h	\uparrow dosi-dependent	Ferry i col., 1999a
		Immed	48 h	\uparrow La millora es bloqueja per la infusió prèvia d'RU 38486	Rooszendaal i col., 2002
		Immed	48 h	\uparrow BL dreta = BL esquerra	LaLumiere i McGaugh, 2005
		Immed	48 h	\uparrow dosi-dependent	Rooszendaal i col., 2008a
	Propranolol <u>BL</u> (antagon. β -adrenèrgics)	Immed	48 h	Bloqueja la millora deguda a la infusió de DA	LaLumiere i col., 2004a
	Atenolol <u>BL</u> (antagon. β -adrenèrgics)	Immed 3h	48 h	Potencia el dèficit degut a la infusió de OFQ/N	Rooszendaal i col., 2007
		Immed	48 h	Bloqueja la millora deguda a la infusió de [Nphe ¹]nociceptin (1-13)NH ₂	
		Immed	48 h	Bloqueja la millora deguda a la infusió CRF ₆₋₃₃	Rooszendaal i col., 2008a
	Cirazoline <u>BL</u> (agonista α -adrenèrgic)	Immed	48 h	\uparrow	
	Prazosin <u>BL</u> (antagon. α -adrenèrgic)	Immed	48 h	=	Ferry i col., 1999a
		Immed	48 h	Atenua la millora deguda al clenbuterol	
		Immed	48 h	No afecta a la millora deguda al 8-bromo-AMPC	

		Immed	48 h	↓ dosi-dependent	
	Fenilefrina <u>BL</u> (agonista α -adrenèrgic)	Immed	48 h	↓ dosis baixes = dosis altes	Ferry i col., 1999b
	Yohimbina <u>BL</u> (antagon. α -adrenèrgic)	Immed	48 h	↑ dosi-dependent	
	APV <u>BL</u> (antagon. NMDA)	Immed Pre-RT	24h	↓ =	Roesler i col., 2000b
		Immed 6h	48h	↑ xoc fort ↓ xoc fluix =	LaLumiere i col., 2004b
	AP3 <u>BL</u> (antagon. Recep. metabotròpics tipus I glutamat)	Immed	24h	↓	Bonini i col., 2003
		0.5h		↓	
		1.5h		=	
		3h		=	
		4.5h		=	
		6h		=	
	CNQX <u>BL</u> (antagon. AMPA/Kainat)	Immed	24h	↓	
		0.5h		↓	
		1.5h		↓	
		3h		↓	
		4.5h		=	
		6h		=	
	Atropina <u>BL</u> (antagon. ACh)	Immed	48h	Bloqueja la millora deguda a la infusió de DA	LaLumiere i col., 2004a
	Oxotremorina <u>BL</u> (agonista muscarínic)	Immed	48h	↑ BL dreta = BL esquerra	LaLumiere i McGaugh, 2005
		Immed	48h	↑	Malin i col., 2007
		Immed	1.5h 24h	= ↑	Barros i col., 2002
		Immed	48h	↑	
	+ Telencepina (agonista M_1)	Immed	48h	Els antagonistes M_1 i M_2 bloquegen la millora deguda a l'oxotremorina	Power i col., 2003a
	+ Metoctramina (antagon. M_2)				
	+ Telencepina i Metoctramina				

Escopolamina <u>BL</u> (antagon. Muscarínic)	Immed	1.5h 24h	= ↓	Barros i col., 2002
Mecamilamina <u>BL</u> (antagon. Nicotínic)	Immed	1.5h 24h	↓ ↓	Barros i col., 2005
Nicotina <u>BL</u> (agonista nicotínic)	Immed	1.5h 24h	↑ ↑	
SCH 23390 <u>BL</u> (antagon. D ₁)	Immed	48h	↓	LaLumiere i col., 2004a
Sulpirida <u>BL</u> (antagon. D ₂)	Immed	48h	↓	
DA <u>BL</u> (agonista DA)	Immed 3h	48h	↑ =	
cis-Flupenthixol <u>BL</u> (antagon. DA)	Immed	48h	Bloqueja la millora de la DA	LaLumiere i McGaugh, 2005
	Immed	48h	Bloqueja la millora del clenbuterol	
	Immed	48h	Bloqueja la millora de l'oxotremorina	
DA <u>BL</u> (agonista DA)	Immed	48h	↑ BL dreta = BL esquerra	
RU 28362 <u>BL</u> (agonista glucocorticoides)	Immed	48h	↑	Roozendaal i McGaugh, 1997a
	Immed	48h	↑ dosi-dependent	Roozendaal i McGaugh, 1997b
	Immed	48h	↑	Roozendaal i col., 2002
[9-41] α-helical CRH <u>BL</u> (antagon. Hormona alliberadora de corticotropina)	Immed 3h	48h	↓ dosi-dependent =	
	Immed	48h	Bloqueja la millora deguda al clenbuterol	Roozendaal i col., 2008a
			Bloqueja la millora deguda al CRF ₆₋₃₃	
			No afecta la millora del cirazoline	
No afecta la millora del 8-Br- AMPC				
CRF ₆₋₃₃ <u>BL</u> (inhibidor del lligand alliber. corticotropina)	Immed	48h	↑ dosi-dependent	

	Flumazenil <u>BL</u> (antagon. Benzodiacepines)	Immed	48h	↓	Da Cunha i col., 1999
	Muscimol <u>BL</u> (agonista GABAa)	Immed	24h	↓ dosi-dependent	Wilensky i col., 2000
	Lidocaina 2% <u>BL</u> (anestèsic local)	Immed	48h	↓ infusió bilateral = infusió unilat.	LaLumiere i McGaugh, 2005
	8-Br-AMPC <u>BL</u> (anàlog de l'AMPC)	Immed	48h	↑	Rooszendaal i col., 2002
		Immed	48h	↑	Rooszendaal i col., 2008a
	Gö 7874 <u>BL</u> (inhibidor PKC)	Immed	24h	↓	Bonini i col., 2005
	Gö 6976 <u>BL</u> (inhibidor famílies a i BI/BI-PKC)	0.5h		↓	
		1.5h		=	
		3h		=	
		4.5h		=	
	6h	=			
	Relaxin <u>BL</u> (hormona reproductiva)	Immed 3h	48h	↓ dosi-dependent =	Ma i col., 2005
	OFQ/N <u>BL</u> (pèptid opiaci)	Immed 3h 6h	48h	↓ dosi-dependent ↓ dosi-dependent =	Rooszendaal i col., 2007
	[Nphe ¹]nociceptin (1-13)NH ₂ <u>BL</u> (antagon. OFQ/N)	Immed 3h	48h	↑ dosi-dependent =	
TASQUES DE POR CONDICIONADA					
CONDICION. CLÀSSIC DE POR	Lesió NMDA <u>BL</u> (agonista NMDA)	24h	14d	↓	Gale i col., 2004
		1 d	RT	↓ to i context	Maren i col., 1996a
		14d		↓ to i context	
		28d		↓ to i context	
		24h	RT	= efecte del sobreapren.	Maren i col., 1998
	24h	RT	↓	Maren i col., 1999	
	Muscimol <u>BL</u> (agonista GABAa)	Pre-retenció		↓	Muller i col., 1997
		Pre-retenció		↓	Helmstetter i Bellgowan, 1994

		Immed	24h	=	Wilensky i col., 1999
		Immed	24h	=	Wilensky i col., 2000
		Immed	24h	↓	Takahashi i col., 2007
		Immed	24h	↓	Huff i col., 2005
	Lidocaina 2% <u>BL</u> (anestèsic local)	Immed	24h	↓	Vazdarjanova i McGaugh, 1999
	Tetrodotoxina <u>BL</u> (bloqueig canals de Na ⁺)	Immed	48h 72h	↓ to i context ↓ to i context	Sacchetti i col., 1999
	APV <u>BL</u> (antagon. NMDA)	Immed	RT	↓	Maren i col., 1996b
		Pre-retenció		=	Walker i col., 2005
	NBQX <u>BL</u> (antagon. AMPA/Kainat)	Pre-retenció		↓ condic. a la olor = to i context	
	Oxotremorina <u>BL</u> (agonista muscarínic)	Immed	24h	↑	Vazdarjanova i McGaugh, 1999
		Immed	72h	↑	Cangioli i col., 2002
	Atropina <u>BL</u> (antagon. ACh)	Immed	48h	↓ Bloqueja la millora de la dexametasona sistèmica	Power i col., 2000
		Immed	48h	Bloqueja la millora del RU 28362	
	Escopolamina <u>BL</u> (antagon. Muscarínic)	Immed	72h	↓	Passani i col., 2001
	RU 28362 <u>BL</u> (agonista glucocorticoides)	Immed	48h	↑ dosi-dependent	Power i col., 2000
	NA <u>BL</u> (agonista NA)	Immed	24h	↑	Huff i col., 2005
		Immed 3h	48h	↑ =	LaLumiere i col., 2003
	RAMH <u>BL</u> (agonista H ₃) + Microdiàlisi per ACh	Immed	72h	↑ ↑ alliberació d'ACh al nucli BL	Cangioli i col., 2002

	Immepip <u>BL</u> (agonista H ₃) + Microdiàlisi per ACh	Immed	72h	↑ ↑ alliberació d'ACh al nucli BL	Passani i col., 2001
	Ciproxifan <u>BL</u> (antagonista H ₃) + Microdiàlisi per ACh	Immed	72h	↓ ↓ alliberació d'ACh al nucli BL	
	Clobenpropit <u>BL</u> (antagonista H ₃) + Microdiàlisi per ACh	Immed	72h	↓ ↓ alliberació d'ACh al nucli BL	
	Tioperamida <u>BL</u> (antagonista H ₃) + Microdiàlisi per ACh	Immed	72h	↓ ↓ alliberació d'ACh al nucli BL	
	Anisomicina <u>BL</u> (inhib. Síntesi de proteïnes)	Immed	24h 14d	↓ reconsolidació ↓ reconsolidació	Nader i col., 2000
		6h		=	
		Immed	24h	↓ dosi-dependent =	Schafe i LeDoux, 2000
6h					
Rp-cAMPS (inhib. PKA)	Immed	24h	↓ dosi-dependent =		
EXTINCIÓ DE LA POR CONDICIONADA	Muscimol <u>BL</u> (agonista GABA _A)	Immed	24h	=	Berlau i McGaugh, 2006
		Pre-retenció		↓	Ponnusamy i col., 2007
	NA <u>BL</u> (agonista NA)	Immed	24h	↑ BL dreta	Berlau i McGaugh, 2006
	Bicuculina <u>BL</u> (antagon. GABA)	Immed	24h	↑ Infusió bilateral i BL dreta	
	Propranolol <u>BL</u> (antagon. β-adrenèrgics)	Immed	24h	=	
	Bicuculina + Propranolol	Immed	24h	El propranolol bloqueja la millora de la bicuculina	

TASQUES OLFACTÒRIES I GUSTATIVES					
TRANSMISSIÓ SOCIAL DE PREFERÈNCIA ALIMENTÀRIA	Muscimol <u>BL</u> (agonista GABAa)	24h	24h 7d	= =	Wang i col., 2006
	Marcatge de c-Fos		Imm. 1 dia 2 dies	= = =	Smith i col., 2007
AVERSIÓ CONDICIONADA A UNA OLOR	Tetrodotoxina BL (bloqueig canals de Na ⁺)	Immed	24h	↓	Kilpatrick i Cahill, 2003
	APV <u>BL</u> (antagon. NMDA)	Pre-retenció		=	Walker i col., 2005
	NBQX <u>BL</u> (antagon. AMPA/Kainat)	Pre-retenció		↓	
	Propranolol <u>BL</u> (antagon. β-adrenèrgics)	Immed Pre-RT	72h	= =	Miranda i col., 2007
DISCRIMINACIÓ SIMPLE D'OLORS	Marcatge de c-Fos		1.5 h 24h	↑ =	Tronel i Sara, 2002
DISCRIMINACIÓ OLFACTÒRIA	Marcatge de c-Fos			↑	Hess i col., 1997
POTENCIACIÓ DE L'AVERSIÓ OLFACTÒRIA PER L'ASSOCIACIÓ AMB EL GUST	Muscimol <u>BL</u> (agonista GABAa)	Immed Pre-RT	24h	↓ =	Ferry i col., 1995
	d-APV <u>BL</u> (antagon. NMDA)	Immed Pre-RT	24h	= =	Ferry i Di Scala, 2000
	Marcatge de c-Fos		72h	↑ marcatge de c-Fos i d'Egr1 al nucli BL	Dardou i col., 2006
	Marcatge d'Egr1		72h		
ALTRES TASQUES ASSOCIATIVES					
RECOINEIXEMENT D'OBJECTES	NA <u>BL</u> (agonista NA)	Immed	24h	↑ dosi-dependent	Rooszendaal i col., 2008b
	Propranolol <u>BL</u> (antagon. β-adrenèrgics)	Immed	24h	↓ dosi-dependent	
		Immed	24h	Bloqueja la millora de la corticoesterona	Rooszendaal i col., 2006
	Corticoesterona i.p. + Expressió de pCREB	Immed	24h	↑ ↑ expressió de pCREB al nucli BL	

PREFERÈNCIA A UN LLOC CONDICIONADA	Bupivacaïna <u>BL</u> (anestèsic local)	Immed 1h Pre-RT	24h	↓ = ↓	Hsu i col., 2002
	Lesió NMDA <u>BL</u> (agonista NMDA)	24 h	7-27d	↓ extinció	Fuchs i col., 2002
	Escopolamina <u>BL</u> (antagon. Muscarínic)	Immed 2h	Imm.	↓ =	Schroeder i Packard, 2002
	Oxotremorina <u>BL</u> (agonista muscarínic)	Immed 2h	Imm.	↑ extinció = extinció	Schroeder i Packard, 2004
	Glucosa <u>BL</u>	Immed 2h	Imm.	↑ extinció = extinció	Schroeder i Packard, 2003
CONDICIONAMENT INSTRUMENTAL REFORÇAT AMB DROGA	Lesió NMDA <u>BL</u> (agonista NMDA)	24h	7-27d	↓ extinció	Fuchs i col., 2002
TASQUES DE MEMÒRIA DE TREBALL					
LABERINT AQUÀTIC	NA <u>BL</u> (agonista NA)	Immed	24h	↑ dosi-dependent	Hatfield i McGaugh, 1999
	Propranolol <u>BL</u> (antagon. β-adrenèrgics)	Immed	24h	↓	
	APV <u>BL</u> (antagon. NMDA)	Immed	24h	=	Liang i col., 1994

Taula 11. Efectes de diferents tractaments experimentals post-entrenament en l'amígdala basolateral sobre la consolidació de diverses tasques. [Antagon.: antagonista; Condicion.: condicionament; Imm./Immed.: immediat; i.p.: intraperitoneal; RT: retest; Sobreapren.: sobreaprenentatge; ↓: disminueix; ↑: augmenta; =: no afecta]

3. TASQUES DE MEMÒRIA OLFACTÒRIA

3.1 DISCRIMINACIÓ SIMPLE D'OLORS

3.1.1 Paradigma Conductual

La **DSO** va ser desenvolupada per l'equip de Sara i col. l'any 1999, i va néixer amb l'objectiu de poder estudiar la dinàmica temporal de receptors per diferents neurotransmissors en la formació de la memòria a llarg termini, evitant que cap estimulació aversiva pogués intervenir en la cascada d'AMPC (adenosín monofosfat cíclic)-proteïna cinasa A (PKA), involucrada en el manteniment de la potenciació a llarg termini (Abel i col., 1997; Stanton i Sarvey 1985). Per aquest motiu van dissenyar aquesta tasca naturalista i apetitiva, que a més, a l'ésser de ràpida adquisició, facilita l'estudi dels processos de consolidació de la memòria.

La DSO és un aprenentatge associatiu simple que utilitza senyals olfactives i que es basa en la tendència natural i innata dels animals a explorar preferentment els estímuls nous i a alternar entre els estímuls coneguts. La tasca consisteix en discriminar tres aromes diferents impregnades en tres esponges idèntiques i associar una d'aquestes olors amb un reforç. És un tipus d'aprenentatge senzill i de ràpida adquisició, ja que els subjectes poden adquirir la tasca en molts pocs assaigs, mantenint-se el record fins a varis dies post-entrenament (Sara i col., 1999), i no implica cap procediment aversiu o estressant pels animals. Una de les tres aromes és l'estímul condicionat (EC) que inicialment és neutre, ja que prèviament es van realitzar estudis pilots per a controlar la preferència o l'aversió dels animals per les olors, utilitzant sempre tres olors per les que els animals no mostraven inicialment cap preferència específica. L'estímul incondicionat (EI), de caràcter apetitiu, és el reforç consistent en uns cereals de xocolata. Gràcies a les successives associacions entre l'EC i l'EI, l'aroma reforçada (EC+) acaba adquirint un caràcter apetitiu per a l'animal, provocant un augment en la preferència del subjecte per a dirigir-se a aquella esponja respecte a les altres. Per a dur a terme aquesta tasca, s'entrena el subjecte en una caixa de fusta blanca de 60 x 60 x 40 cm on se situen tres esponges impregnades cadascuna amb una aroma alimentària diferent (anís, vainilla i taronja) en tres de les quatre cantonades de la caixa. Aquestes esponges aromatitzades estan provistes d'un forat al centre on s'introdueixen els cereals de xocolata ocultant-los de la vista de l'animal, de manera que el subjecte ha d'introduir el musell dins del forat per a obtenir la recompensa.

L'**entrenament** de la DSO consisteix en una sola sessió de 5 assaigs consecutius amb un interval entre assaigs d'1 minut aproximadament (Figura 17). A l'inici de cada assaig se situa l'animal a la cantonada de la caixa sense esponja i de cara a la paret com

a punt de sortida, i entre assaig i assaig es canvia la configuració espacial de les esponges amb l'objectiu que el subjecte no es pugui guiar per pistes contextuais, però reforçant sempre la mateixa esponja aromatitzada. Durant l'execució de la DSO també s'esmicolen uns quants cereals per tota la superfície de la caixa, impeding que l'animal utilitzi la olor de la xocolata per a guiar la seva conducta. D'aquesta manera, es garanteix que l'únic estímul que pot estar guiant realment l'aprenentatge de la DSO és l'aroma de l'esponja reforçada. A més, el fet de reforçar sempre el mateix aroma obliga al subjecte a inhibir la seva tendència innata a explorar estímuls nous (que serien les altres aromes) i buscar sempre la mateixa esponja aromatitzada per a obtenir el reforç (Sara i col., 1999).

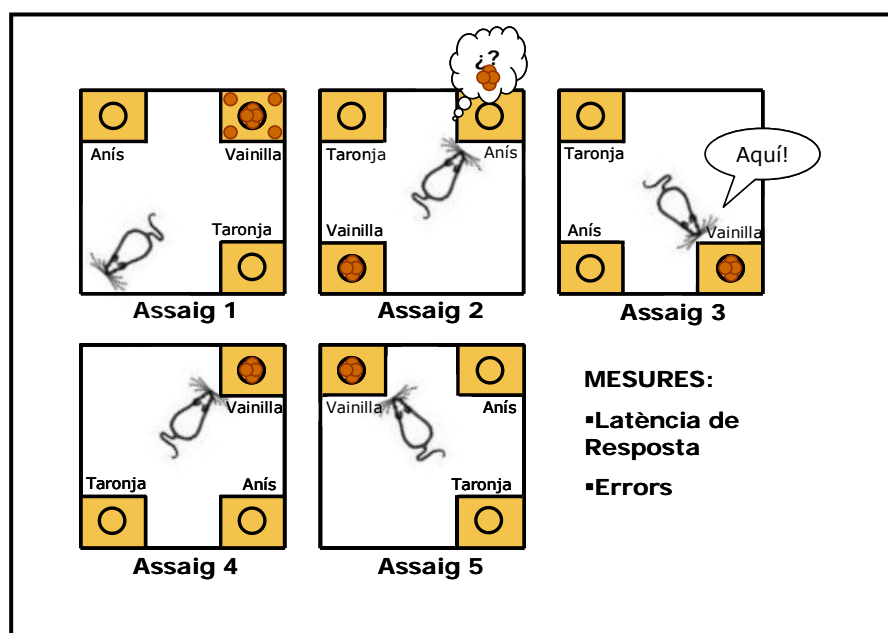


Figura 17. Esquema gràfic de la sessió d'adquisició de la tasca DSO.

En cadascun d'aquests assaigs s'enregistra la latència dels subjectes en emetre la resposta condicionada (introduir el musell dins de l'esponja reforçada i consumir el cereal), el nombre d'errors d'olor (introduir el musell dins d'una esponja no reforçada) i el nombre d'errors d'omissió (olorar l'esponja reforçada i no introduir-hi el musell) (Figura 18).

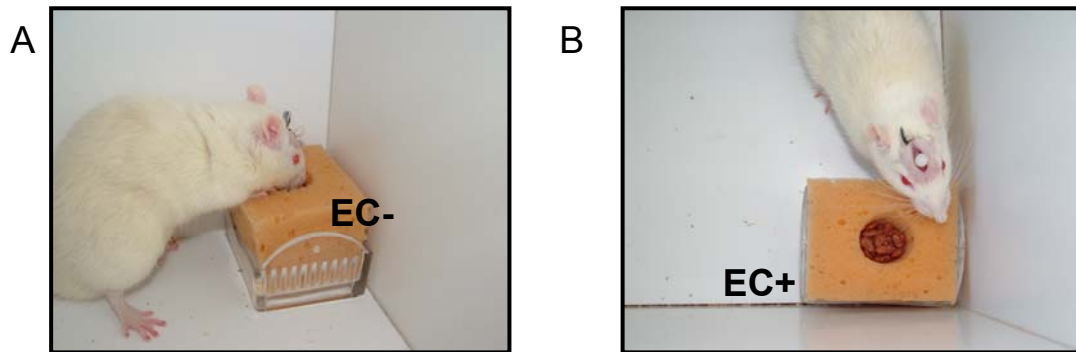


Figura 18. Representació dels dos tipus d'errors enregistrats: A) error d'olor B) error d'omissió

Un dia després de l'entrenament, es duu a terme la prova de **retenció** de la tasca DSO en una sola sessió de 4 assaigs en els quals s'enregistren les mateixes variables que en l'entrenament. En el primer d'aquests assaigs, les condicions experimentals són les mateixes que durant l'entrenament, amb la diferència que cap de les tres esponges conté el reforç evitant així que l'animal pugui detectar l'olor del cereal, de manera que aquest assaig es considera com un retest pur de la tasca, una mesura directa del record. En el segon assaig, es torna a reforçar l'esponja amb l'aroma reforçat prèviament durant l'entrenament de manera que permet avaluar en quina mesura ha afectat la no presentació del reforç al record de la tasca, i seguidament es realitzen dos assaigs més amb l'aroma entrenada reforçada, com a mesura de reaprenentatge de la tasca (Figura 19).

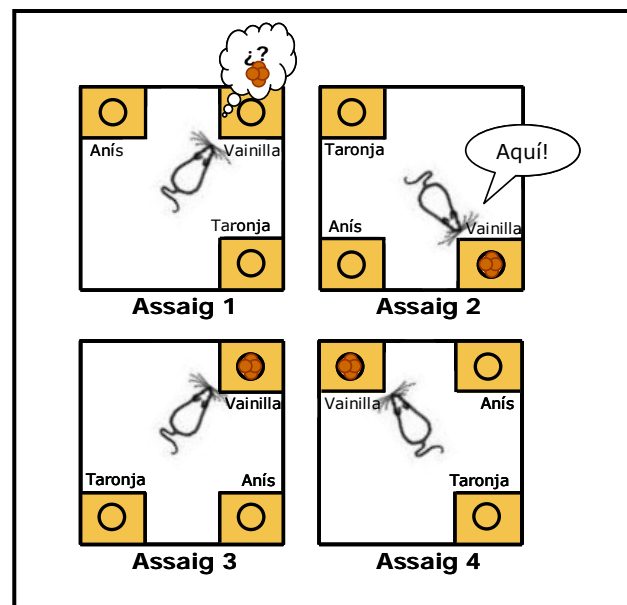


Figura 19. Esquema gràfic de la sessió de retenció de la tasca DSO.

3.1.2 Substrat Neuroanatòmic

3.1.2.1 Sistema Ventricular

Els primers estudis amb aquesta tasca van utilitzar, com a aproximació experimental, la infusió intraventricular post-entrenament de diferents substàncies, amb les que van poder observar, clarament, com es deteriorava la consolidació i la reconsolidació de la DSO, un cop adquirida o reactivada, respectivament. Així doncs, les injeccions intraventriculars d'antagonistes β -adrenèrgics administrades a les 2 hores post-entrenament (Sara i col., 1999; Tronel i col., 2004) i d'antagonistes dels receptors NMDA als 5 minuts post-entrenament (Tronel i Sara, 2003) i post-reactivació de la memòria (Torras-Garcia i col., 2005) mostraven un fort impediment de la consolidació, o reconsolidació, de la memòria, deteriorant-ne la retenció a les 48 hores. Aquests primers estudis van proposar una seqüència temporal en la que els diferents receptors estarien actuant en diferents moments per a que es duqués a terme la consolidació de la memòria, una finestra temporal en la qual l'administració d'una substància seria efectiva per a interrompre el procés de consolidació i fora de la qual, el bloqueig dels receptors ja no afectaria a aquest procés. En aquest sentit, les infusions d'antagonistes dels receptors d'NMDA eren efectives quan s'administraven 5 minuts després de l'entrenament, però no quan s'administraven a les 2 hores, i les injeccions d'antagonistes β -adrenèrgics, en canvi, eren efectives quan es demoraven a 2 hores post-adquisició, però no als 5 minuts, a 1 hora o a 5 hores (Sara i col., 1999). Així doncs, tenint en compte aquestes dades podríem concloure que els receptors NMDA intervindrien en les fases més primerenques de la consolidació de la memòria, mentre que els receptors adrenèrgics ho farien en fases més tardanes.

Tot i que aquests treballs van començar a plantejar una dinàmica temporal per al procés de consolidació de la memòria, les manipulacions intraventriculars no proporcionaven informació sobre quines regions específiques de l'encèfal estarien intervenint en aquests efectes. Per aquest motiu, es van dur a terme altres estudis en els que es van veure implicats, principalment, el còrtex PL, i altres regions com l'amígdala BL, el còrtex orbitofrontal o l'habènula lateral.

3.1.2.2 L'Escorça Prelímbica

El còrtex PL ha estat tradicionalment implicat en funcions executives típiques del CPF, com la memòria de treball, els processos atencionals o la flexibilitat cognitiva (veure apartat 2.1). Tanmateix, també s'ha vist involucrat en l'aprenentatge i la consolidació d'altres tipus d'aprenentatges més simples, com la DSO, així com en altres aprenentatges també de tipus naturalista i olfactori com la TSPA (Boix-Trelis i col.,

2007). En aquest sentit cal remarcar que el còrtex PL rep importants projeccions olfactòries d'estructures com el bulb olfactori, el nucli olfactori anterior i de les capes més superficials del tubercle olfactori (Berendse i col., 1992; Datiche i Cattarelli, 1996, Neafsey i col., 1986).

El primer treball que va relacionar el còrtex PL amb la tasca de DSO, va ser un estudi de marcatge immunohistoquímic pel gen d'expressió immediata c-fos (Tronel i Sara, 2002). En aquest experiment es pretenia mapejar el circuit de la memòria olfactiva a través del qual es duia a terme l'aprenentatge de la DSO, assenyalant les àrees de major activació neuronal 90 minuts després de l'adquisició de la tasca, així com després de la seva recuperació. Entre les regions que van mostrar un major marcatge després de l'adquisició de la tasca van destacar el còrtex PL, el còrtex orbital ventrolateral i el nucli BL de l'amígdala, essent el còrtex PL el de major expressió amb un augment en el marcatge de c-Fos de més del 100%. Respecte a les regions que intervindrien després de la recuperació de la DSO, només l'habènula lateral va mostrar un augment en la seva activitat neuronal. D'acord amb aquests resultats, un estudi de registre electrofisiològic va revelar una elevada activitat neural del còrtex PL durant l'entrenament de la DSO (Kublik i Sara, 2002).

D'altres estudis van replicar els resultats obtinguts amb les infusions intraventriculars mitjançant la injecció de les mateixes substàncies directament al còrtex PL, observant-hi els mateixos efectes. És a dir, el bloqueig dels receptors NMDA al còrtex PL 5 minuts després de l'adquisició de la DSO (Tronel i Sara, 2003), i el bloqueig dels receptors β -adrenèrgics del PL 2 hores després de l'entrenament (Tronel i col., 2004) van deteriorar la retenció de la tasca 48 hores després de l'adquisició, sense afectar-se, però, la capacitat de reaprenentatge. Al mantenir-se les finestres temporals observades amb les infusions intraventriculars, aquests autors van corroborar que els receptors NMDA del còrtex PL serien necessaris per a les fases més primerenques de la consolidació de la DSO, i que els seus receptors β -adrenèrgics ho serien per a les fases més tardanes. Finalment, i d'acord amb aquesta última observació, un estudi de microdiàlisi en el còrtex PL va enregistrar un augment significatiu de l'alliberació de NA cap a les 2 hores post-entrenament de la tasca (Tronel i col., 2004), moment en que el bloqueig dels seus receptors s'ha vist que impedeix el procés de consolidació de la memòria.

3.1.2.3 Còrtex Orbitofrontal, Amígdala Basolateral i Habènula Lateral

Com s'ha comentat anteriorment, l'estudi de marcatge immunohistoquímic per c-Fos (Tronel i Sara, 2002), va mostrar altres àrees relacionades amb l'adquisició i la retenció de la DSO a més del còrtex PL. D'aquesta manera, es va observar un augment significatiu en l'expressió de c-fos 90 minuts després de l'adquisició de la tasca en altres regions prefrontals, com el còrtex orbital ventrolateral, i en la regió basolateral de l'amígdala, no mostrant-se actives, però, després de la recuperació de la tasca. D'altra banda, i en relació amb aquests resultats, ambdues estructures, que presenten connexions importants (Ghashghaei i Barbas, 2002; Miyashita i col., 2007; Schoenbaum i col., 2006), han estat àmpliament implicades en altres tasques de discriminació olfàctòria tant en estudis conductuals com de registre electrofisiològic (Hess i col., 1997; Roesch i col., 2006; Schoenbaum i col., 1999; Schoenbaum i col., 2000; 2003), de manera que la seva activació després de l'aprenentatge de la DSO coincideix amb la literatura existent sobre la matèria.

Pel que fa al marcatge de c-Fos després de la retenció de la DSO, només una estructura va mostrar un augment significatiu de la seva activitat neural, l'habènula lateral. L'habènula lateral rep projeccions directes del CPFm (Greatrex i Phillipson, 1982), d'altres regions límbiques i del sistema extrapiramidal, de manera que s'ha proposat com una possible regió d'integració i organització d'informació sensorimotora i afectiva necessària per a produir una resposta adequada (Sutherland, 1982).

Finalment, aquest mateix treball va estudiar el marcatge de c-Fos en altres estructures cerebrals, com el còrtex IL, el còrtex AC, el nucli Ce del'amígdala, el còrtex piriforme i la formació hipocampal, sense trobar diferències significatives en els seus patrons d'activació ni després de l'entrenament, ni després de la retenció de la DSO. Aquesta manca d'activació de la formació hipocampal concorda, a més, amb els resultats obtinguts en un estudi de bloqueig de receptors NMDA de l'HPCd als 5 minuts post-adquisició, en el qual no es va observar cap afectació ni impediment en la retenció de la tasca a les 48 hores (Tronel i Sara, 2003).

3.1.2.4. Tàlem

Un últim treball ha estudiat la participació del nucli PF del tàlem, que forma part dels nuclis intralaminars, en l'adquisició i la retenció de la DSO (Quiroz-Padilla i col., 2007). Per a tal fi, els autors van practicar una lesió excitotòxica del PF infusionant NMDA prèvia a l'entrenament de la tasca, i, tot i que no van observar un deteriorament

estadísticament significatiu de l'adquisició de la DSO, sí es va detectar una tendència clara al dèficit, ja que els subjectes amb el PF lesionat enregistraven unes latències de resposta majors que els subjectes controls en tots els assaigs de l'entrenament, sense aconseguir, al finalitzar la sessió, el mateix nivell d'execució que els controls. Pel que fa a la prova de retenció a les 24 hores, els subjectes amb el PF lesionat, tot i que no van mostrar un impediment del record de la tasca, ja que realitzaven correctament el primer assaig de la retenció, van mostrar un deteriorament important en els subsegüents assaigs de retenció. Donat que en el primer assaig de la retenció es produïa un canvi en les contingències instrumentals, ja que desapareixia el reforç, el dèficit observat en els següents assaigs, on es tornava a introduir el reforç, es va interpretar com un dèficit en la flexibilitat cognitiva de l'animal lesionat, ja que no era capaç de readaptar la seva conducta a les condicions canviants de la tasca. Aquest deteriorament en la flexibilitat es podria explicar per les importants connexions que existeixen entre el nucli PF i el CPF, especialment, amb el còrtex PL, que, com ja hem comentat anteriorment, és un dels principals responsables de la flexibilitat en l'expressió de la memòria d'una tasca apresada prèviament.

En resum, doncs, tot i que la DSO no ha estat un paradigma d'aprenentatge i memòria extensament utilitzat, els resultats que impliquen la participació del còrtex PL en la consolidació d'aquesta tasca, així com les finestres temporals en les quals diferents sistemes de neurotransmissió exercirien els seus efectes en els processos de consolidació, semblen bastant concloents (Taula 12).

Taula 12. Estudis experimentals de DSO

ESTRUCTURA	MANIPULACIÓ		RESULTATS	ESTUDI
VENTRICLES LATERALS	Timolol (antagon. Recep. β - adrenèrgics) post-adquisició	5 min	= retenció 48h	Sara i col., 1999
		1h	= retenció 48h	
		2h	↓ retenció 48h	
		5h	= retenció 48h	
	APV (antagon. Recep. NMDA) post-adquisició	5 min	↓ retenció 48h	Tronel i Sara, 2003
		2h	= retenció 48h	
APV (antagon. Recep. NMDA) post-reactivació	Infusió post-reactivació:		↓ retenció 48h	Torras-Garcia i col., 2005
	Infusió sense reactivació:		= retenció 48h	
CÒRTEX PRELÍMBIC	APV (antagon. Recep. NMDA) post-adquisició		Infusió post 5': ↓ retenció 48h	Tronel i Sara, 2003
	Timolol (antagon. Recep. β - adrenèrgics) post-adq.	5 min	= retenció 48h	Tronel i col., 2004
		2h	↓ retenció 48h	
	Microdiàlisi per NA		↑ Alliberació de NA al còrtex PL immediatament i 2 hores després de l'adquisició de la DSO	
	Marcatge de c-Fos		↑ Marcatge de c-Fos 90' després de l'adquisició de la DSO	Tronel i Sara, 2002
CÒRTEX ORBITOFRONTAL	Marcatge de c-Fos		↑ Marcatge de c-Fos 90' després de l'adquisició de la DSO	Tronel i Sara, 2002

AMÍGDALA BASOLATERAL	Marcatge de c-Fos	↑ Marcatge de c-Fos 90' després de l'adquisició de la DSO	Tronel i Sara, 2002
HABÈNULA LATERAL	Marcatge de c-Fos	↑ Marcatge de c-Fos després de la retenció de la DSO	Tronel i Sara, 2002
NUCLI PARAFASCIULAR DEL TÀLEM	Lesió excitotòxica per NMDA pre-adquisició	∇ adquisició = retenció 24h (assaig 1) ↓ execució en els següents assaigs de la retenció	Quiroz-Padilla i col., 2007
HIPOCAMP	APV (antagon. Recep. NMDA) post-adquisició	Infusió post 5': = retenció 48h	Tronel i Sara, 2003
CÒRTEX IL	Marcatge de c-Fos	= Marcatge de c-Fos després de l'adquisició i la retenció de la DSO	Tronel i Sara, 2002
CÒRTEX CINGULAT			
AMÍGDALA CENTRAL			
CÒRTEX PIRIFORME			

Taula 12. Efectes de diferents manipulacions experimentals en diferents regions de l'encèfal sobre l'adquisició i retenció de la DSO. [Antagon.: antagonista ; ↓: disminueix; ↑: augmenta; =: no afecta; ∇: tendència no significativa]

3.2 LA TRANSMISSIÓ SOCIAL DE PREFERÈNCIA ALIMENTÀRIA

3.2.1 Paradigma Conductual

La **TSPA** va ser desenvolupada, per primera vegada i de manera simultània i independent, per l'equip de Bennett G. Galef (Galef i Wigmore, 1983) i per l'equip de Posadas-Andrews i Roper (Posadas-Andrews i Roper, 1983) l'any 1983. La TSPA ocorre de manera espontània a la natura, ja que quan un rosegador interacciona amb un membre de la seva mateixa espècie que acaba de consumir un aliment, posteriorment preferirà el mateix aliment que ha ingerit el seu congènere que un menjar desconegut. Aquesta interacció i transmissió d'informació i la posterior preferència alimentària els permet disminuir el risc de menjar nous aliments que podrien no ser segurs (Galef i Wigmore, 1983). En condicions de laboratori, la TSPA ens permet estudiar els mecanismes cerebrals i els processos conductuals que conformen aquesta forma de memòria naturalista. En aquests estudis, un subjecte (observador) interacciona amb un altre de la mateixa espècie (demostrador) que ha ingerit recentment un aliment aromatitzat. Durant aquesta exposició, l'observador forma una associació entre l'olor de l'aliment aromatitzat i un component natural i volàtil de l'alè del demostrador, el disulfur de carboni (CS₂) (Galef i col., 1988). Posteriorment a aquest aprenentatge social, els subjectes observadors són sotmesos a un test de preferència alimentària en el què se'ls deixa triar entre dos aliments amb aromes diferents, un dels quals és el que ha consumit anteriorment l'animal demostrador. Si els subjectes observadors han après bé aquesta associació, en el test de preferència, consumiran una major quantitat de l'aliment amb l'aroma que prèviament havia ingerit el subjecte demostrador, respecte l'altre aliment també aromatitzat, però desconegut (Galef i col., 1985) (figura 20).

Els resultats dels primers treballs indicaven que l'observador utilitzava senyals olfactoris emesos pels demostradors per identificar els aliments que aquest havia consumit, ja que la influència dels demostradors en la selecció de la dieta dels observadors es mantenia encara que, durant el període d'interacció, una xarxa impedís el contacte físic entre el demostrador i l'observador. En canvi, els observadors no eren capaços de desenvolupar la preferència per l'aliment que havia ingerit el demostrador si estaven separats per una partició de plexiglàs transparent que no permetia el pas de les olors (Galef i Wigmore, 1983). A més, els observadors als quals se'ls havia bloquejat el sentit de l'olfacte tampoc no podien adquirir aquesta preferència alimentària (Galef i Wigmore, 1983). Amb tot, l'augment de la preferència alimentària no era resultat d'una simple exposició a l'aroma sinó que calia l'olor associada a l'aliment més algun senyal produït pel demostrador (Galef i col., 1985). Els subjectes observadors que simplement havien olorat un aliment no en desenvolupaven cap preferència, i sí que ho feien, en

canvi, aquells subjectes que oloraven l'aliment que havia estat dipositat sobre el cap d'una rata anestesiada (Galef i col., 1985). Aquests resultats van portar a identificar el CS₂ de l'alè de la rata demostradora com a element necessari per a què es produís l'associació de la TSPA. D'aquesta manera, rates que eren exposades a un tros de cotó empolsat amb una dieta aromatitzada i humitejat amb unes gotes de solució de CS₂ diluït mostraven un augment significatiu de la seva preferència per la mateixa dieta aromatitzada, cosa que no succeïa si, en comptes de CS₂, el cotó contenia aigua destil·lada (Galef i col., 1988). Els canvis en les preferències de la dieta dels observadors eren, doncs, resultat de l'exposició a la dieta en un context social i no a l'exposició de la dieta simplement.

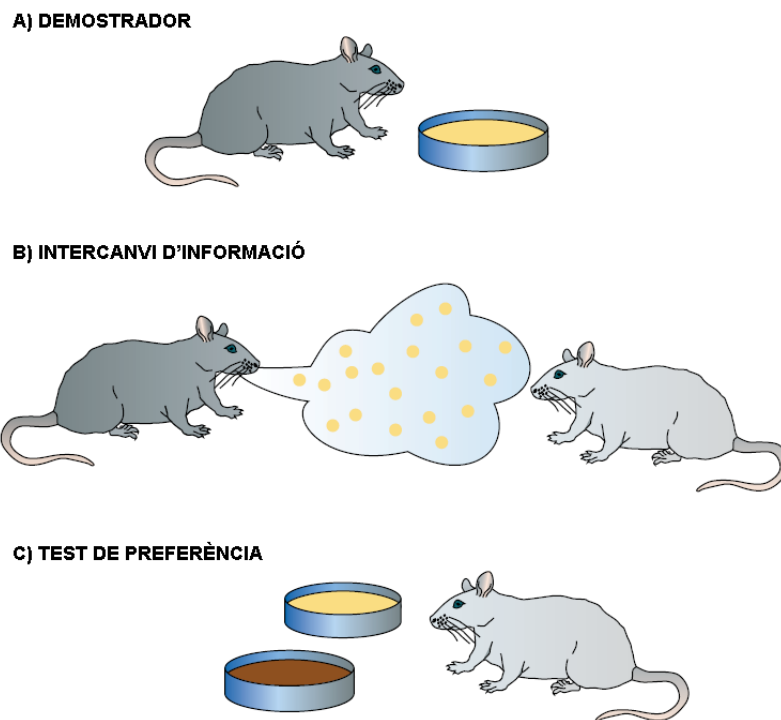


Figura 20. Tasca de transmissió social de preferència alimentària. A) Inicialment una rata demostradora consumeix un aliment aromatzat. B) Després, durant la interacció social, el demostrador intercanvia informació sobre el menjar aromatzat amb el subjecte observador. C) Seguidament, el subjecte observador duu a terme un test de preferència alimentària en el què se li presenten l'aliment aromatzat que havia ingerit el demostrador anteriorment i un altre aliment aromatzat desconegut [Modificat d'Eichenbaum, 2000].

La TSPA és suficientment robusta com per mitigar els efectes d'altres factors determinants en l'elecció de la dieta, com pot ser el seu sabor (Galef, 1989). Tot i així, l'efecte de la influència social depèn de la diferència en l'atractiu inicial dels aliments que s'ofereixen per escollir, és a dir, quan major sigui la diferència en quant a saborosos són els elements a escollir menor serà l'efecte del context social en l'elecció (Galef i Whiskin, 1998). L'augment de la preferència també es veu influenciat per la familiaritat de la dieta que hagin consumit els demostradors, ja que les rates observadores aprenen millor la

preferència per una dieta no familiar que per una dieta familiar (Galef, 1993). A més, l'experiència individual de l'observador amb un aliment interfereix en la inducció social de la preferència per aquest menjar, com a mínim durant uns dies després que l'hagi consumit (Galef i Whiskin, 1994). Aquesta dada suggereix que els rosegadors utilitzen la informació social quan seleccionen nous aliments per incorporar-los a la seva dieta i, per tant, els permet expandir el seu repertori alimentari sense córrer el risc d'anar provant aliments que no hagin tastat abans i que no saben si són segurs (Forkman, 1991; Galef i Whiskin, 1994; Murttton, 1971). D'altra banda, la preferència d'una dieta adquirida en un context social no és transitòria sinó que es perllonga d'una manera duradora i estable (Galef, 1989; Galef i Whiskin, 2003). En aquest sentit, els animals poden recordar la preferència per un aliment almenys fins a tres mesos després de l'aprenentatge fins i tot amb una única interacció de 10 minuts amb el demostrador (Clark i col., 2002). A més, aquesta preferència es manté tot i que l'animal rebí informació d'altres aliments durant l'interval entre l'aprenentatge social i la trobada de l'aliment (Galef i col., 2005). Totes aquestes característiques fan de la TSPA una tasca idònia per l'estudi de la memòria a llarg termini en els rosegadors.

Aquesta influència social en la selecció de la dieta és extraordinàriament intensa i s'ha vist en una gran varietat de circumstàncies, com ara en rates de totes les edats, en rates d'ambdós sexes, en rates privades i no privades d'aliment, amb aliments líquids i sòlids, en parelles de demostrador-observador familiars i no familiars així com en diferents soques de rates (Galef i col., 1984; Grover i col., 1988). Tanmateix, tot i que les rates de major edat són capaces d'adquirir la tasca, també s'ha observat que presenten una pèrdua prematura del record de la TSPA en comparació amb rates més joves, sobretot a partir d'interval·ls de 48 o 72 hores post-entrenament (Countryman i Gold, 2007). D'altra banda, no només les rates mostren un augment de la preferència per un aliment després d'haver interaccionat amb un demostrador que l'hagi consumit recentment, aquest mateix fenomen s'ha observat en moltes altres espècies de rosegadors, com ara el ratolí (*Mus musculus*) (Valsecchi i Galef, 1989), l'esquirol de terra (*Spermophilus beldingi*) (Peacock i Jenkins, 1988), el jerbu petit de Mongòlia (*Meriones unguiculatus*) (Galef i col., 1998; Valsecchi i col., 1996), les rates-talp (*Heterocephalus glaber*) (Faulkes, 1999), el ratolí dels pins (*Microtus pinetorum*) (Solomon i col., 2002), l'hàmsster daurat (*Mesocricetus auratus*) i l'hàmsster rus (*Phodopus campbelli*) (Lupfer i col., 2003). A més, aquest aprenentatge no ha estat estudiat només en rosegadors, sinó que ha estat també establert en moltes altres espècies, entre elles els humans (Birch, 1980), en ocells el tord d'ales vermelles (*Agelaius phoeniceus*) (Mason i col., 1984), en conills (*Oryctolagus cuniculus*) (Bilkó i col., 1994), en mones (*Macaca fuscata*) (Hikami i col., 1990), i en gossos (*Canis familiaris*) (Lupfer-Johnson i Ross, 2007). Tanmateix, pocs estudis han utilitzat aquestes altres espècies per a dur a terme els seus treballs, i

l'espècie més utilitzada ha estat, amb diferència, la rata noruega (*Rattus norvegicus*) (Galef, 2005).

La TSPA, a més d'apetitiva i olfàctòria, se la considera una forma de memòria relacional ja que mostra algunes de les característiques claus d'aquest tipus de memòria. Per una banda, la informació és apresada ràpidament en un únic episodi, i requereix de l'expressió de la memòria en una situació d'elecció d'aliment que és molt diferent del context en el que es duu a terme l'aprenentatge (context social). Per altra banda, els subjectes observadors han de fer un ús flexible de la informació olfàctòria adquirida ja que només un dels dos estímuls amb els que han format l'associació durant l'aprenentatge (l'aroma de l'aliment), en absència de reforçadors naturals, és present en el test de preferència alimentària per a poder guiar l'execució del subjecte. Per aquest motiu, s'ha proposat que l'expressió flexible de la memòria ha de ser considerada com una part inherent de l'execució de la memòria en la TSPA (Alvarez i col., 2001; Bunsey i Eichenbaum, 1995). Com altres aprenentatges relacionals, la TSPA és dependent d'hipocamp i àrees relacionades del lòbul temporal medial (veure apartat 3.2.2.1), tot i que no conté components espacials (Alvarez i col., 2002), és a dir, el context espacial on es realitza el test no afecta l'execució de la tasca, suggerint que la memòria olfàctòria no depèn d'una representació de l'entorn on s'ha fet l'entrenament. Així doncs, el requeriment crític de memòria en la TSPA contempla l'expressió flexible de l'associació apresada entre l'aroma de l'aliment i el component de l'alè del demostrador i no implica la memòria del context espacial en el qual l'aprenentatge ha tingut lloc.

3.2.2 Substrat Neuroanatòmic

3.2.2.1 Formació Hipocampal

L'HPC i les estructures anatòmicament relacionades (GD, SUB, escorça entorínica, perirínica i postrinal/parahippocampal) s'ha vist que són importants per múltiples tasques de memòria tant en humans com en mones i en rosegadors (Squire, 1992) (veure apartat 2.2.2). En humans, es considera que aquestes estructures medien la memòria anomenada declarativa, explícita o relacional (Schacter i Tulving, 1994; Squire, 1993), però en els animals, en canvi, no existeix un consens unitari sobre el paper específic d'aquestes estructures. Tanmateix, s'ha pogut observar que poden estar relacionades amb diversos tipus de memòria relacional i no només de component espacial (Eichenbaum i col., 1992; Rudy i Sutherland, 1989). En aquest context, varis estudis han mostrat que el dany a l'HPC, a les seves connexions o a estructures relacionades produeixen dèficits en tasques de memòria no espacial en les quals els animals han d'aprendre a codificar les relacions entre estímuls i/o mostrar flexibilitat de resposta durant l'expressió de la memòria (Alvarez i col., 1995; Dusek i Eichenbaum, 1997; 1998; Moyer i col., 1990).

Donat que la TSPA és una tasca relacional no espacial, nombrosos treballs han volgut determinar el paper del sistema hipocampal en aquesta tasca realitzant diferents tipus de lesions en les diverses àrees de la formació hipocampal (HPC pròpiament, GD i SUB) i avaluant els seus efectes abans i després de l'entrenament. Winocur i col. (1990) van mostrar per primera vegada que les lesions electrolítiques de l'HPCd, practicades abans de l'entrenament, produïen un deteriorament en la retenció de la TSPA a partir de les 48 hores, però que no afectaven un test realitzat immediatament després de l'entrenament. Altres estudis han corroborat aquests resultats però amb algunes diferències pel que fa a l'àrea afectada i el període de retenció. Per exemple, les lesions neurotòxiques pre-entrenament de l'HPCd i l'HPCv limitades a CA1, CA3 i GD no provoquen un impediment en la retenció de la TSPA avaluada 1 o 7 dies després de l'entrenament (Alvarez i col., 2001; Bunsey i Eichenbaum, 1995) o només l'afecten lleugerament, a partir dels 4 dies després de l'entrenament (Winocur i col., 2001). En canvi, si el dany pre-entrenament a l'HPC inclou, a més, el SUB dorsal i el SUBv, el dèficit és molt major (Alvarez i col., 2001; Bunsey i Eichenbaum, 1995; Clark i col., 2002). En general, les lesions extenses de la formació hipocampal causen dèficits quan s'avalua al subjecte en un test 1 o 2 dies després de l'aprenentatge, però no en un test immediat. A diferència d'aquests resultats, Burton i col. (2000) no van observar cap tipus de dèficit en l'aprenentatge de la TSPA en subjectes amb grans lesions de la formació hipocampal en cap dels moments avaluats. Tanmateix, aquest estudi mostra moltes diferències en el protocol de la tasca respecte als treballs que sí troben impediment que

podrien explicar aquests resultats contradictoris. Van realitzar diferents interaccions socials amb diferents aromes i les concentracions eren molt més elevades (cacau 8%) motius que podrien explicar la baixa execució dels subjectes control en el test de preferència (60% aproximadament). Les diferències en l'entrenament de la TSPA en tots aquests treballs suggereixen que quant més duradores i repetides són les sessions d'entrenament major és l'aprenentatge de la preferència alimentària i la seva persistència (comparar Bunsey i Eichenbaum, 1995; Burton i col., 2000; Winocur, 1990; Winocur i col., 2001).

D'altra banda, les manipulacions farmacològiques de l'HPC també afecten la retenció de la TSPA. En aquest sentit, s'ha observat que el bloqueig pre-entrenament dels receptors NMDA amb APV (àcid D,L-2-amino-5-fosfonoalèric) a CA1 dorsal impedeix la retenció de la TSPA en un test realitzat a les 24 hores i a les 72 hores (Roberts i Shapiro, 2002). A més, s'ha vist que la injecció intraperitoneal pre-entrenament d'altres antagonistes dels receptors NMDA com la piperazina (CPP) i el MK-801, provoca dèficits en la preferència en un test a les 72 hores, però no als 15 minuts o a les 24 hores de l'aprenentatge (Roberts i Shapiro, 2002). Tanmateix, tot i que els receptors NMDA estan fortament concentrats a l'HPC, aquestes injeccions sistèmiques no permeten concretar quines àrees cerebrals han estat afectades per causar el dèficit. Tot i així, segons els primers resultats (Roberts i Shapiro, 2002), sembla que és necessari que els receptors NMDA a l'HPC estiguin actius durant l'entrenament de la TSPA per la persistència de l'aprenentatge però no per la seva adquisició.

Altrament, diversos estudis han permès observar que diferents mutacions que afecten al funcionament de l'HPC també impedeixen la TSPA. Així doncs, ratolins que els manca la subunitat NMDAR1, una subunitat clau del receptor NMDA, específicament a CA1 mostren dèficits en la TSPA en un test realitzat 24 hores després de l'entrenament (Rampon i Tsien, 2000). També, s'ha posat de manifest que la sobreexpressió a l'HPCd i a l'HPCv prèvia a l'entrenament d'una forma mutant de la proteïna CREB (*cyclic AMP-responsive element-binding protein*) que no pot ser activada per fosforilació, impedeix un test als 11 dies, però no afecta a un test immediat (Brightwell i col., 2005). En aquest sentit, l'expressió del gen de resposta immediata c-fos també s'ha vist necessària per la memòria més a llarg termini de la TSPA, ja que la inhibició pre-entrenament de la seva expressió a l'HPCd i HPCv, mitjançant la infusió d'una seqüència nucleotídica antisentit, no afecta a un test realitzat immediatament després de l'entrenament, però sí impedeix un test realitzat als 14 dies (Countryman i col., 2005a).

Així mateix, ratolins que només expressen el subtipus 1 del receptor metabotrópic del glutamat (mGluR1) al cerebel (mGluR1-rescue), i no a l'HPC, mostren un dèficit en la memòria de la TSPA en un test a les 24 hores, però no en un test als 30 minuts

(Kishimoto i col., 2002), tot i que el fet que no expressin mGluR1 en cap àrea del cervell, excepte el cerebel, podria també explicar part dels dèficits obtinguts. A més, l'alteració de les propietats de conductibilitat de les neurones piramidals de CA1, mitjançant la deleció de la subunitat Kvb1.1 dels canals de K⁺ tipus A, també impedeix la TSPA 24 hores després de la interacció (Giese i col., 1998). Tanmateix, tot i que la màxima expressió de Kvb1.1 es concentra a la regió CA1 de l'HPC i al nucli estriat (Rettig i col., 1994, Butler, 1998), el fet que la deleció no sigui específicament a l'HPC no permet atribuir el dèficit exclusivament a una alteració hipocampal. De la mateixa manera, ratolins *knock-out* per a la proteïna P311, una proteïna implicada en la transformació i la motilitat de les cèl·lules neurals, presenten també un impediment per a la TSPA (Taylor i col., 2008). Tanmateix, igual que en casos anteriors, tot i que la proteïna P311 s'expressi principalment en l'HPC, el cerebel i les escorces olfàctories, no podem descartar que el deteriorament en la tasca sigui degut a la falta d'aquesta proteïna en altres regions de l'encèfal implicades en la TSPA. En canvi, a diferència dels treballs anteriors, els ratolins que no expressen Thy1, una molècula d'adhesió cel·lular que s'expressa fortament en neurones ja madures i l'absència de la qual provoca una excessiva inhibició GABAèrgica de la neurotransmissió, específicament al GD mostren dèficits en la TSPA, però en aquest cas, en un test realitzat immediatament després de l'entrenament (Mayeux-Portas i col., 2000). Finalment, ratolins transgènics que no expressen la subunitat $\alpha(1B)$ dels canals de calci dependents de voltatge (N-type CA²⁺), de les regions hipocampals CA3 i CA1, presenten també un deteriorament en la TSPA per a la memòria a llarg termini (Jeon i col., 2007).

En resum, i en base als resultats presentats, sembla que les rates amb dany hipocampal pre-entrenament poden adquirir i recordar preferències alimentàries com una rata normal en intervals curts de temps, però obliden més ràpidament a mesura que augmenta l'interval de temps entre l'aprenentatge i el test de preferència. Així doncs, circuits extrahipocampals podrien estar més implicats en les primeres fases de la formació de la memòria tot i que la persistència de la mateixa sembla dependre de l'HPC.

D'altra banda, també han estat molts els treballs que han avaluat els efectes de les lesions a la formació hipocampal produïdes després de l'entrenament. En general, les lesions post-entrenament provoquen amnèsia retrògrada gradual, és a dir, pèrdua de memòria de fets previs a la lesió, de manera que la informació adquirida recentment està més deteriorada que la informació més remota. En aquest sentit, Winocur i col. (Winocur, 1990; Winocur i col., 2001) van observar que les lesions electrolítiques de l'HPCd immediatament, 1 o 2 dies després de la interacció social impedièren el record de la TSPA, però que les lesions 5 dies després de l'aprenentatge ja no tenien efecte. No obstant, en el cas de les lesions produïdes immediatament després de l'entrenament podria ser,

però, que el simple trauma associat a qualsevol cirurgia cerebral fos suficient per fer oblidar experiències molt recents i que aquests resultats no fossin deguts a la lesió de l'HPC *per se* sinó a la pròpia cirurgia. Altres estudis de lesions per aspiració de l'HPCd i HPCv que inclouen el SUB amplien el període d'afectació fins als 10 dies després de l'entrenament, però el limiten fins als 30 dies (Clark i col., 2002). En línia amb aquests resultats, un estudi recent ha mostrat que la lesió per radiofreqüència de la formació hipocampal ventral i dorsal 1 dia després de la interacció social impedeix l'execució en un test als 30 dies, però en canvi no té cap efecte si la lesió es produeix als 21 dies de l'aprenentatge (Ross i Eichenbaum, 2006). Aquestes diferències en el marc temporal de la consolidació de la TSPA, sembla que serien degudes a l'extensió de la lesió, és a dir, el període de temps que es veu afectat per la lesió després de l'entrenament és major quan major és el dany produït per la lesió.

En estudis farmacològics, en canvi, les injeccions intraperitoneals de CPP immediatament o 24 hores després de l'entrenament no tenen efectes en la retenció a les 72 hores de la TSPA (Roberts i Shapiro, 2002). Això indicaria, doncs, que els receptors NMDA serien necessaris en el moment de l'adquisició de la tasca, com mostren els resultats anteriors de bloqueig pre-entrenament, però no sembla que la seva funció hagi d'estar disponible contínuament després de l'aprenentatge perquè la memòria de la TSPA es mantingui. Amb tot, no es pot oblidar que el temps que passa entre la injecció de la droga i el bloqueig dels receptors NMDA juntament amb la breu duració de l'eficàcia del fàrmac podria permetre certa consolidació explicant-se així la manca d'impediment.

Altres treballs han posat de manifest la implicació de l'HPC en la consolidació de la TSPA analitzant la seva activitat neural mitjançant l'expressió de c-fos. Countryman i col. (2005b) van observar un augment de l'expressió de c-fos en l'HPC, especialment en l'HPCv, després de l'adquisició i el record de la TSPA. A més, sembla que el SUBv també tindria un paper destacat en la TSPA ja que s'activa significativament durant un test just després de l'aprenentatge, però el seu nivell d'activació va disminuint progressivament amb el temps. Per contra, regions de l'escorça olfactiva com són l'escorça piriforme, l'entorínica i l'orbitofrontal mostren el patró invers augmentant la seva activació en diferents tests consecutius en el temps (Ross i Eichenbaum, 2006). De manera similar, les rates entrenades a la TSPA mostren un augment de la fosforilació de CREB (pCREB) especialment en l'HPCv i de manera més marcada després del record de la TSPA (Countryman i col., 2005b). Així mateix, un altre estudi de marcatge de CREB i de pCREB corrobora aquestes mateixes dades, ja que l'expressió de pCREB, però no de CREB, augmenta després d'un test immediat de TSPA a totes les regions de l'HPCv (GD, CA3 i CA1) però només a les regions CA1 i CA3 de l'HPCd (Countryman i Gold, 2007). Aquests mateixos autors comparen, a més, el marcatge d'ambdues proteïnes en les diferents

regions de la formació hipocampal, entre rates joves i velles, i el deteriorament prematur del record de la TSPA observada en les rates de major edat, correlaciona amb una menor expressió de CREB, i sobretot de pCREB, en les regions ventrals de l'HPC. Finalment, un altre estudi d'expressió de c-fos més recent (Smith i col., 2007) coincideix també amb els resultats exposats, donat que posen de manifest un augment significatiu de l'expressió d'aquesta proteïna en diferents regions ventrals de l'HPC, després de l'adquisició i de la retenció a les 48 hores de la tasca, però no en les regions de l'HPCd. Per tant, segons aquestes dades, sembla que l'HPCd i l'HPCv podrien contribuir de manera diferencial en la codificació de diferents aspectes de la memòria (veure apartat 2.2.2), essent l'HPCv especialment rellevant per l'aprenentatge social (Countryman i col., 2005b; Countryman i Gold, 2007; Smith i col., 2007).

Per últim, altres estudis han relacionat la TSPA i l'HPC analitzant la neurogènesi en l'edat adulta. Les tasques d'aprenentatge dependents d'HPC modifiquen, augmenten o disminueixen dependent dels treballs, la vida mitjana de les noves neurones generades al GD (Ambrogini i col., 2000; Ambrogini i col., 2004; Dobrossy i col., 2003; Gould i col., 1999; Leuner i col., 2004; Snyder i col., 2005). L'entrenament a la TSPA també provoca canvis en la vida d'aquestes cèl·lules, de manera que un sol dia d'entrenament provoca un augment de la supervivència d'aquestes neurones i dos dies la disminueix. Sembla que l'entrenament inicial augmentaria la supervivència de les cèl·lules granulars joves, però si l'entrenament continua provoca que aquestes morin (Olariu i col., 2005).

Així doncs, les diverses manipulacions experimentals aplicades pre- i post-entrenament han demostrat la implicació funcional de l'HPC en la TSPA (veure taules 13, 14 i 15). Tot i que els primers estudis van mostrar dèficits en la TSPA lesionant només l'HPCd (Winocur, 1990; Winocur i col., 2001), estudis més precisos han implicat la totalitat de l'HPC i de les seves àrees relacionades (Alvarez i col., 2001; Bunsey i Eichenbaum, 1995) en la consolidació o expressió de la TSPA, i especialment l'HPCv en els processos de consolidació (Countryman i col., 2005b; Countryman i Gold, 2007; Ross i Eichenbaum, 2006; Smith i col., 2007). Tanmateix, el fet que els subjectes amb lesions hipocampals extenses puguin recordar la TSPA durant un curt període de temps (Bunsey i Eichenbaum, 1995; Clark i col., 2002; Winocur, 1990; Winocur i col., 2001), suggereix que circuits extrahipocampals podrien ser rellevants per les primeres fases de la formació de la memòria de la TSPA.

Taula 13. Estudis experimentals pre-entrenament de TSPA

ESTRUCTURA	MANIPULACIÓ	TEST	RESULTATS	ESTUDI
HPCd	Lesió electrolítica	Immed	=	Winocur, 1990
		1 dia	=	
		2 dies	↓	
		4 dies	↓	
		8 dies	↓	
HPC + GD + SUB	Lesió àcid ibotènic	Immed	=	Bunsey i Eichenbaum, 1995
HPC + GD		1 dia	↓	
		Immed	=	
SUB		1 dia	=	
		Immed	=	
HPC + SUB		Immed	=	Burton i col., 2000
HPC		1 dia	=	Alvarez i col., 2001
	7 dies	=		
HPC + SUB	15 min	↓		
Regió parahipocampal	Lesió per aspiració	7 dies	↓	
		Immed	↓	
HPC + SUB	Lesió àcid ibotènic	2.5 h	↓	Alvarez i col., 2002
HPC + GD + SUB		2 dies	↓	Clark i col., 2002
HPC + GD	Lesió NMDA	Immed	=	Winocur i col., 2001
		2 dies	=	
		4 dies	↓	
		8 dies	↓	
CA1	<i>Knock-out</i> NMDAR1	1 dia	↓	Rampon i Tsien, 2000
GD	<i>Knock-out</i> Thy-1	Immed	↓	Mayeux-Portas i col., 2000

CA1	Deleció Kv β 1.1	Immed 1 dia	= ↓	Giese i col., 1998
CA3 i CA1	<i>Knock-out</i> per la subunitat α (1B) dels canals de CA ²⁺	1 dia	↓	Jeon i col., 2007
HPC + GD	Infusió HSV-mCREB (sobrexpressió mutant de CREB)	Immed 11 dies	= ↓	Brightwell i col., 2005
	Infusió de c-fos antisentit	Immed 14 dies	= ↓	Countryman i col., 2005a
CA1d	APV	1 dia 3 dies	↓ ↓	Roberts i Shapiro, 2002
Intraperitoneal	CPP MK-801	15 min	=	
		1 dia	=	
		2 dies 3 dies	∇ ↓	
Tot l'encèfal excepte el cerebel	<i>Knock-out</i> mGluR1	30 min 1 dia	= ↓	Kishimoto i col., 2002
HPC, cerebel i escorces olfactòries	<i>Knock-out</i> P311	1 dia	↓	Taylor i col., 2008

Taula 13. Efectes de diferents tractaments experimentals pre-entrenament en diferents àrees de l'hipocamp sobre l'adquisició i retenció de la TSPA. [Immed.: immediat; ↓: disminueix; =: no afecta; ∇: tendència no significativa]

Taula 14. Estudis experimentals post-entrenament de TSPA

ESTRUCTURA	MANIPULACIÓ POST-ADO	TEST	RESULTATS	ESTUDI	
HPCd	Lesió electrolítica	Immed	10 dies	↓	Winocur, 1990
		2 dies	12 dies	↓	
		5 dies	15 dies	=	
		10 dies	20 dies	=	
HPC + GD	Lesió NMDA	1 dia	11 dies	↓	Winocur i col., 2001
		2 dies	12 dies	↓	
		5 dies	15 dies	=	
		10 dies	20 dies	=	

HPC + GD + SUB	Lesió per aspiració	1 dia 10 dies 30 dies	11 dies 20 dies 40 dies	↓ ∇ =	Clark i col., 2002
	Lesió per radiofreqüència	1 dia 21 dies	30 dies 30 dies	↓ =	
Intraperitoneal	CPP MK-801	Immed 1 dia	3 dies	= =	Roberts i Shapiro, 2002

Taula 14. Efectes de diferents tractaments experimentals post-entrenament en diferents àrees de l'hipocamp sobre la consolidació de la TSPA. [Immed.: immediat; ↓: disminueix; =: no afecta; ∇: tendència no significativa]

Taula 15. Anàlisi post-entrenament de TSPA

ESTRUCTURA	ANÀLISI	MOMENT	RESULTATS	ESTUDI	
HPCv	Marcatge de pCREB	Immed 1 dia 2 dies	= = ↑	Countryman i col., 2005b	
GDv		Immed 1 dia 2 dies	↑ = ↑		
HPCd		Immed 1 dia 2 dies	= = =		
GDd		Immed 1 dia 2 dies	= = =		
HPCv		Marcatge de c-Fos	Immed 1 dia 2 dies		↑ = ↑
GDv			Immed 1 dia 2 dies		↑ = ↑

HPCd		Immed 1 dia 2 dies	= = =	
GDd		Immed 1 dia 2 dies	= = =	
SUBv	Marcatge de c-Fos	Immed 1 dia 2 dies 21 dies	↑ ↑ = =	Ross i Eichenbaum, 2006
GDd	Marcatge de CREB	Immed	=	Countryman i Gold, 2007
CA3d			=	
CA1d			=	
GDv			=	
CA3v			=	
CA1v			=	
GDd	Marcatge de pCREB	Immed	=	
CA3d			↑	
CA1d			↑	
GDv			↑	
CA3v			↑	
CA1v			↑	
CA3v	Marcatge de c-Fos	Immed 1 dia 2 dies 7 dies	↑ = ↑ =	Smith i col., 2007
GDv		Immed 1 dia 2 dies 7 dies	↑ = = =	

CA1d		Immed 1 dia 2 dies 7 dies	= = = =	
CA3d		Immed 1 dia 2 dies 7 dies	= = = =	
GDd		Immed 1 dia 2 dies 7 dies	= = = =	
	Marcatge de bromodeoxiuridina	1 sessió d'entrenament: 1 dia 3 dies 8 dies	= = ↑	Olariu i col., 2005
		2 sessions d'entrenament: 3 dies (després de la 2a sessió)	↓	
		2 sessions d'entrenament + 2 test: 3 dies (després de la 2a sessió)	↓	

Taula 15. Efectes de diferents anàlisis en diferents àrees de la formació hipocampal sobre la consolidació de la TSPA. [Immed.: immediat; ↓: disminueix; ↑: augmenta; =: no afecta]

3.2.2.2 Prosencèfal Basal i Amígdala

El PB és una regió fonamentalment colinèrgica (Fibiger, 1982; Mesulam, 2004; Semba i Fibiger, 1989; Woolf, 1991) (veure apartat 1.2) i es considera un dels sistemes de neuromodulació del cervell. Molts estudis evidencien que el sistema colinèrgic central està críticament involucrat en el processament de senyals olfactoris i en la formació i el record de memòries de reconeixement social (Ferreira i col., 2001; Gheusi i col., 1994; Levy i col., 1997; Perio i col., 1989; Ravel i col., 1994; Winslow i Camacho, 1995). Per aquest motiu, s'ha estudiat el paper del PB, i especialment de les seves neurones colinèrgiques, en la tasca de TSPA.

La majoria de treballs s'han realitzat mitjançant lesions colinèrgiques específiques utilitzant la immunotoxina colinèrgica 192 IgG-saporina. El primer estudi que va relacionar la TSPA i el PB (Berger-Sweeney i col., 2000) va estudiar els efectes d'aquestes lesions colinèrgiques selectives pre-entrenament de la part més rostral del PB (SM/BDBv), les neurones colinèrgiques de la qual projecten principalment a l'HPC, i de la part més caudal (NBM/SI), que és una de les principals fonts d'ACh del neocòrtex. Ambdues lesions van impedir la retenció de la TSPA a les 24 hores, però no van afectar un test realitzat immediatament després de l'entrenament. Tot i així, la preferència al test a les 24 hores va correlacionar fortament amb l'activitat colinèrgica en el neocòrtex però no amb la de l'HPC, el que sembla indicar que el sistema colinèrgic cortical podria ser més important que l'hipocampal per a la consolidació o el record de les memòries socials relacionades amb la preferència alimentària. No obstant, la preferència immediata dels animals control per l'aliment entrenat d'aquest estudi va ser més baixa que l'obtinguda en d'altres treballs (Alvarez i col., 2001; Bunsey i Eichenbaum, 1995) i a més, es van observar diferències entre els animals lesionats i els controls en el consum total d'aliment que podrien ser degudes a una alteració en la motivació per la ingesta.

Per tal de solucionar aquestes deficiències, s'han dut a terme altres estudis que han avaluat lesions similars sense obtenir els mateixos resultats. Per una banda, Vale-Martínez i col. (2002) van posar de manifest efectes diferenciats de les lesions colinèrgiques del SM/BDBv i de l'NBM/SI, ja que les lesions pre-entrenament de l'NBM/SI impedièren el test de preferència en tots els tests realitzats (test immediat, 24 hores i 3 setmanes), mentre que les lesions del SM/BDBv no afectaven cap d'aquests intervals. Les discrepàncies amb els resultats de Berger-Sweeney i col. (2000) podrien ser degudes a diferències en el procediment de la tasca ja que en el primer treball es realitzava un menor nombre d'interaccions que en el segon, tot i que ambdós estudis van coincidir en demostrar una correlació positiva entre la preferència per l'aliment entrenat i l'activitat colinèrgica cortical. En aquesta línia, un estudi d'estimulació elèctrica de l'NBM pre-entrenament va posar de manifest un efecte facilitador de l'adquisició de la TSPA

evidenciat per una major preferència per l'aliment entrenat en un test immediat i en un de demorat a 24 hores (Boix-Trelis i col., 2006). Aquestes dades semblen indicar que les projeccions colinèrgiques des de l'NBM/SI al neocòrtex estarien més involucrades en la formació de memòries socials relacionades amb la preferència alimentària que les projeccions des de SM/BDBv a l'HPC. Aquests resultats contrasten, però, amb els treballs citats anteriorment que mostren que el dany de la formació hipocampal pre-entrenament produeix dèficits importants en la retenció de la TSPA (veure apartat 3.2.2.1), tot i que una possible explicació podria ser que les projeccions no colinèrgiques des de SM/BDBv a l'HPC, no danyades amb 192 IgG-saporina, podrien ésser suficients per a mantenir la TSPA.

D'altra banda, l'estudi de Vale-Martínez i col. (2002) va observar també, que quan les rates tenien experiència prèvia en la tasca, les lesions del PB no produïen dèficits en la TSPA ni immediatament ni a les 24 hores, però que si s'augmentava la dificultat de la tasca introduint un tercer aliment aromatitzat en el test de preferència a les 24 hores, sí s'observaven lleugers dèficits en els subjectes amb lesions a l'NBM/SI. Així doncs, segons aquests resultats, sembla que la familiaritat i la dificultat de la tasca serien factors importants per a l'aprenentatge i la memòria de la TSPA, de manera que un cop la tasca ha estat apresada, l'ACh del PB no seria crítica per establir noves memòries de TSPA si no és que les condicions d'aprenentatge canvien.

Altres treballs han demostrat que la infusió de 192 IgG-saporina intracerebroventricular durant el període neonatal provoca dèficits de memòria de la TSPA en l'edat adulta. D'aquesta manera, s'ha vist que quan s'entrena en la TSPA a subjectes de 6 mesos d'edat als quals se'ls havia lesionat el PB en el període neonatal, són capaços de mostrar preferència per l'aliment entrenat en un test immediat, però obliden la tasca ràpidament, ja que ja no mostren aquesta preferència 4 hores després de la interacció social. Aquest dèficit memorístic s'acompanya, alhora, d'una disminució dels marcadors colinèrgics al còrtex i a l'HPC i d'alteracions de l'EEG cortical (Ricceri i col., 2004). Segons aquests resultats, sembla ser que les lesions del PB produïdes neonatalment no tindrien els mateixos efectes sobre la memòria social en la vida adulta que les lesions realitzades un cop el subjecte és adult.

Pel que fa a les manipulacions post-entrenament, només s'ha realitzat un únic estudi de lesió que implica la participació del PB en la consolidació de la TSPA (Vale-Martínez i col., 2002). En aquest treball també s'observa un efecte diferencial de les lesions colinèrgiques del SM/BDBv i de l'NBM/SI, ja que els subjectes lesionats al SM/BDBv presentaven un deteriorament en l'execució de la tasca quan la preferència per l'aliment havia estat adquirida 5 dies, però no 1 dia, abans de la lesió, mentre que els subjectes amb lesions a l'NBM/SI no diferien dels subjectes control. A més, es va

observar una correlació positiva entre l'activitat colinèrgica hipocampal i la retenció de la preferència adquirida 5 dies abans de la lesió, de manera que, a diferència dels treballs de lesions hipocampals post-adquisició (veure apartat 3.2.2.1), aquest estudi suggereix que els animals lesionats al SM/BDBv presenten una major dificultat quan han de recordar fets produïts 5 dies abans de la lesió que 1 dia abans. No obstant, els treballs de lesions hipocampals post-entrenament difereixen amb aquest en varis aspectes com ara el tipus de lesions (colinèrgiques al SM/BDBv *versus* excitotòxiques o electrolítiques a l'HPC) així com el disseny dels experiments, limitant d'aquesta manera les possibles comparacions. Tanmateix, en aquest estudi, tots els subjectes lesionats post-entrenament, tant a l'NBM/SI com al SM/BDBv, van mostrar una pitjor execució en el retest que en el test pre-lesió, de manera que, junt amb els resultats obtinguts prèviament, sembla que el rol de les neurones colinèrgiques de l'NBM/SI seria més crític per a l'adquisició de la TSPA que per la seva recuperació, i que les neurones colinèrgiques del SM/BDBv no semblarien tan necessàries per a l'aprenentatge de la TSPA però sí per la seva recuperació i/o la consolidació de la TSPA adquirida abans de la lesió. Segons aquest punt de vista, les projeccions septohipocampals no colinèrgiques podrien recuperar nous aprenentatges de TSPA produïts després de la lesió colinèrgica però, en canvi, no podrien recuperar la TSPA apresada en presència d'aquestes neurones colinèrgiques intactes (veure taules 16 i 17).

Taula 16. Estudis experimentals pre-entrenament de TSPA

ESTRUCTURA	MANIPULACIÓ	TEST	RESULTATS	ESTUDI
NBM/SI	Lesió 192 IgG-saporina	Immed	=	Berger-Sweeney i col., 2000
		1 dia	↓	
SM/BDBv		Immed	=	Vale-Martínez i col., 2002
		1 dia	↓	
NBM/SI	Immed	↓		
	1 dia	↓		
		3 setmanes	↓	
SM/BDBv		Immed	=	
		1 dia	=	
		3 setmanes	=	
NBM/SI	Lesió 192 IgG-saporina (experiència prèvia amb la TSPA)	Immed	=	Vale-Martínez i col., 2002
		1 dia	=	
SM/BDBv		Immed	=	
		1 dia	=	
NBM/SI	Lesió 192 IgG-saporina (experiència prèvia amb la TSPA i 3 opcions de resposta en el test)	Immed	=	Ricceri i col., 2004
		1 dia	∇	
SM/BDBv		Immed	=	
		1 dia	=	
PB	Infusió i.c.v. 192 IgG-saporina (7 dies post-natal)	Immed	=	Ricceri i col., 2004
		4 hores	↓	
		1 dia	↓	
		(6 mesos post-natal)		
NBM	Estimulació elèctrica	Immed	↑	Boix-Trelis i col., 2006
		1 dia	↑	

Taula 16. Efectes de diferents tractaments experimentals pre-entrenament en diferents àrees del PB sobre l'adquisició i la retenció de la TSPA. [i.c.v.: intracerebroventricular; Immed.: immediat; ↓: disminueix; ↑: augmenta; =: no afecta; ∇: tendència no significativa]

Taula 17. Estudis experimentals post-entrenament de TSPA

ESTRUCTURA	MANIPULACIÓ POST-ADO	TEST	RESULTATS	ESTUDI	
NBM/SI	Lesió 192 IgG-saporina	1 dia	11 dies	∇	Vale-Martínez i col., 2002
		5 dies	15 dies	=	
SM/BDBv		1 dia	11 dies	=	
		5 dies	15 dies	↓	

Taula 17. Efectes de diferents tractaments experimentals post-entrenament en diferents àrees del PB sobre la consolidació de la TSPA. [↓: disminueix; =: no afecta; ∇: tendència no significativa]

El nucli BL de l'amígdala és una de les àrees que rep projeccions colinèrgiques més denses des del PB, i en rosegadors, es considera una de les principals àrees de recepció d'*inputs* olfactoris i gustatius ja que li arriben aferències olfactòries directes des de l'escorça piriforme, i gustatives des del nucli parabraquial i des del còrtex insular (Pare, 2003) (veure apartat 2.3). No obstant, la seva implicació en la TSPA ha estat poc estudiada i amb resultats força contradictoris. Per una banda, Burton i col. (2000), va mostrar que les lesions pre-entrenament amb àcid ibotènic de tots els nuclis de l'amígdala no provoquen cap deteriorament en el test de preferència alimentària realitzat tant immediatament després de l'entrenament, com a les 24 hores. En canvi, un treball més recent d'inactivació pre-entrenament del nucli BL amb muscimol va observar un impediment de la TSPA avaluada en un test a les 24 hores i 7 dies post-entrenament (Wang i col., 2006), sense que aquesta inactivació afectés la retenció de la tasca a les 24 hores o als 7 dies quan s'administrava pre-retenció. Això semblaria indicar que la amígdala BL seria necessària per a l'adquisició de la TSPA, però no per a la seva retenció a llarg termini.

Aquestes discrepàncies entre ambdós estudis poden ser degudes a les diferents manipulacions i a les diferents àrees d'afectació, però sobretot, a les diferències en els protocols experimentals, ja que en l'estudi de Burton i col. (2000) les parelles d'observador-demostrador interaccionaven varies vegades abans de l'entrenament, es realitzaven 4 sessions de test cadascuna amb una parella d'olor diferents, i a més, les concentracions dels aromes eren més elevades que en els altres treballs (cacau 8%). Aquestes interaccions prèvies podrien haver reduït l'eficàcia del CS₂ a l'hora de guiar l'aprenentatge (Wang i col., 2006), i el fet de dificultar els tests de preferència també pot haver comportat la baixa preferència pel menjar entrenat dels animals controls respecte a altres estudis (veure Alvarez i col., 2001; Bunsey i Eichenbaum, 1995; Clark i col., 2002). Tanmateix, un altre estudi recent de marcatge immunohistoquímic per la proteïna c-Fos ha mostrat una manca d'activació del nucli BL després de l'adquisició de la tasca,

així com després d'un test a les 48 hores i a la setmana (Smith i col., 2007). No obstant, els mateixos autors proposen que aquestes discrepàncies amb l'estudi de Wang i col. (2006) podrien ésser explicades per les diferències en el sexe dels subjectes utilitzats, i alhora justifiquen que la possible intervenció de l'amígdala sobre la TSPA pot ser que no es vegi reflectida en un augment en l'expressió de c-fos en aquesta regió.

Així doncs, tot i que el paper de l'amígdala BL en la TSPA no estigui del tot clar, si finalment hi participés d'alguna manera sembla que seria més en la seva adquisició que en seva la retenció (Taules 18 i 19).

Taula 18. Estudis experimentals pre-entrenament de TSPA

ESTRUCTURA	MANIPULACIÓ	TEST	RESULTATS	ESTUDI
amígdala	Lesió àcid ibotènic	Immed 1 dia	= =	Burton i col., 2000
BL	Infusió muscimol	1 dia 7 dies	↓ ↓	Wang i col., 2006

Taula 18. Efectes de diferents tractaments experimentals pre-entrenament en diferents àrees de l'amígdala sobre l'adquisició i la retenció de la TSPA. [Immed.: immediat; ↓: disminueix; =: no afecta]

Taula 19. Estudis experimentals post-entrenament de TSPA

ESTRUCTURA	MANIPULACIÓ POST-ADQ	TEST	RESULTATS	ESTUDI
BL	Infusió muscimol	1 dia 7 dies	= =	Wang i col., 2006
BL La Ce	Marcatge de c-Fos	Immed 1 dia 2 dies	= = =	Smith i col., 2007

Taula 19. Efectes de diferents tractaments experimentals post-entrenament en diferents àrees de l'amígdala sobre la consolidació de la TSPA. [Immed.: immediat; =: no afecta]

3.2.2.3 Escorça Frontal

El lòbul frontal està constituït per l'escorça motora primària, l'escorça premotora i, rostral a aquestes àrees, el CPF. Les escorces motores participen en la selecció i generació de moviments, mentre que la prefrontal està principalment implicada en processos cognitius i motivacionals/emocionals, i presenta unes fronteres anatòmiques imprecises en les diverses espècies de mamífers (Fuster, 1997) (veure apartat 2.1).

El primer estudi que va proposar la participació de l'escorça frontal en la TSPA va ser el treball realitzat per Winocur i Moscovitch (1999). Aquest estudi va demostrar que les lesions per aspiració del còrtex frontal, tant pre- com post-entrenament, no impedièren la TSPA quan només es presentaven dos aliments aromatitzats en el test de preferència, però que sí s'afectava la TSPA si s'introduïa una tercera opció de resposta en el test, i que el dèficit augmentava quan major era l'interval de temps entre l'entrenament i el test. Tanmateix, cal tenir en compte que el dany en l'escorça frontal d'aquest estudi era considerablement gran incloent l'escorça motora primària i secundària i amb part del còrtex AC, per la qual cosa és difícil determinar els efectes concrets de cada àrea frontal.

Recentment, altres treballs s'han centrat en el paper del CPF en la TSPA, ja que el CPF és una de les principals àrees de projecció colinèrgica del PB (Luiten i col., 1987; Wainer i Mesulam, 1990) i per tant susceptible a contribuir en la formació de la TSPA (veure apartat 2.1). En l'estudi de Ross i col. (2005) es va demostrar que la depleció colinèrgica pre-entrenament del còrtex orbitofrontal, la part més ventral del CPF, impedia la TSPA en un test realitzat 2 dies després de l'entrenament, i el treball de Boix-Trelis i col. (2007) va posar de manifest que el bloqueig dels receptors muscarínics del còrtex PL pre-entrenament també deteriorava la TSPA tant en un test immediat, com en un test a les 24 hores. Aquests resultats involucren, doncs, l'ACh del còrtex orbitofrontal i del còrtex PL en l'adquisició i/o el record de la preferència alimentària, però a més altres àrees prefrontals podrien ser també rellevants per la TSPA. En aquest sentit, un estudi recent ha analitzat els patrons d'activació del gen de resposta primerenca c-fos en diferents regions cerebrals, entre elles diverses regions prefrontals, en les que s'ha vist un patró d'activació important tant després de l'adquisició de la TSPA, com després de la seva recuperació (Smith i col., 2007). En aquest estudi es va observar un augment significatiu en l'expressió d'aquesta proteïna en el còrtex PL després de l'adquisició i la retenció a les 48 hores de la TSPA, del còrtex IL després de la recuperació a les 48 hores, i del còrtex orbitofrontal després de la retenció a les 48 hores i als 7 dies post-entrenament. A més, en un altre estudi també de marcatge de la proteïna c-Fos es va registrar una major activació neuronal de regions corticals olfàctories com l'escorça orbitofrontal, piriforme i entorínica, mostrant un activació creixent d'aquestes àrees en tests successius en el temps respecte l'entrenament, patró invers al que s'observa en la

regió hipocampal (veure apartat 3.2.2.1) (Ross i Eichenbaum, 2006). Així doncs, aquests estudis corroboren el paper del còrtex PL i l'escorça orbitofrontal en el record de la TSPA però, alhora, suggereixen que altres àrees corticals podrien ser necessàries per la expressió de la TSPA.

Taula 20. Estudis experimentals pre-entrenament de TSPA

ESTRUCTURA	MANIPULACIÓ	TEST	RESULTATS	ESTUDI
ESCORÇA FRONTAL	Lesió per aspiració	Immed	=	Winocur i Moscovitch, 1999
		2 dies	=	
		8 dies	=	
	Lesió per aspiració (3 opcions de resposta	Immed	=	
		1 dia	=	
		2 dies	=	
		4 dies	↓	
		8 dies	↓	
ESCORÇA ORBITOFRONTAL	Infusió 192 IgG- saporina	2 dies	↓	Ross i col., 2005
ESCORÇA PRELÍMBICA	Infusió d'escopolamina	Immed	↓	Boix-Trelis i col., 2007
		1 dia	↓	

Taula 20. Efectes de diferents tractaments experimentals pre-entrenament en diferents àrees de l'escorça frontal sobre l'adquisició i la retenció de la TSPA. [Immed.: immediat; ↓: disminueix; =: no afecta]

Taula 21. Estudis experimentals post-entrenament de TSPA

ESTRUCTURA	MANIPULACIÓ POST-ADQ	TEST	RESULTATS	ESTUDI	
ESCORÇA FRONTAL	Lesió per aspiració	2 dies	12 dies	=	Winocur i Moscovitch, 1999
		5 dies	15 dies		
		10 dies	20 dies		
	Lesió per aspiració (3 opcions de resposta	1 dia	11 dies	↓	
		2 dies	12 dies	↓	
		5 dies	15 dies	↓	
		10 dies	20 dies	=	

ESCORÇA ORBITOFRONTAL LATERAL	Marcatge de c-Fos	Immed	=	Smith i col., 2007
		1 dia	=	
		2 dies	↑	
		7 dies	↑	
ESCORÇA ORBITOFRONTAL VENTRAL		Immed	=	
		1 dia	=	
		2 dies	=	
		7 dies	↑	
ESCORÇA PRELÍMBICA		Immed	↑	
		1 dia	=	
		2 dies	↑	
		7 dies	=	
ESCORÇA INFRALÍMBICA	Immed	=		
	1 dia	=		
	2 dies	↑		
	7 dies	=		

Taula 21. Efectes de diferents tractaments experimentals post-entrenament en diferents àrees de l'escorça frontal sobre la consolidació de la TSPA. [Immed.: immediat; ↓: disminueix; ↑: augmenta; =: no afecta]

3.2.2.4 Diencèfal

El diencèfal està format principalment pel tàlem i l'hipotàlem, estructures que projecten fortament al CPF, raó per la qual ha sorgit interès pel seu estudi en relació a la TSPA, tot i que els treballs no són massa nombrosos. Tot i que hi ha pocs treballs que estudiïn la contribució del tàlem en la TSPA, sí sembla clar que els diferents nuclis talàmics no contribuïrien de la mateixa manera en la TSPA (veure taules 22 i 23). Les rates amb el nucli MD del tàlem lesionat electrolíticament abans de l'entrenament poden adquirir i recordar la tasca, en canvi, les lesions post-entrenament afecten al record de la TSPA quan es produeixen immediatament després de la interacció social, però no més tard (Winocur, 1990). No obstant, igual que en el cas de les lesions hipocàmpals produïdes immediatament després de l'entrenament (Winocur, 1990), podria ser que el simple trauma associat a la cirurgia cerebral fos suficient per fer oblidar les experiències més recents.

D'altra banda, les lesions amb NMDA pre-entrenament al nucli PF del tàlem sí que provoquen dèficits en la TSPA tant en un test immediat com en un test a les 24 hores després de l'entrenament (Quiroz-Padilla i col., 2006) suggerint que aquest nucli podria modular l'adquisició de la TSPA probablement a través de les seves connexions amb el CPF. A més, la manca de diferència entre els subjectes lesionats i els controls en paràmetres com la percepció olfactiva, la neofòbia, la motivació per menjar, l'exploració i el grau d'interacció amb el demostrador durant l'entrenament confirma que el dèficit observat en la TSPA després de la lesió del PF és realment cognitiu.

El paper de l'hipotàlem en la TSPA també ha estat poc estudiat i s'ha centrat especialment en els cossos mamil·lars. En aquest sentit, Radyushkin i col. (2005) van mostrar que ratolins transgènics que no desenvolupen el nucli mamil·lar medial ni el feix mamil·lotalàmic, no mostren dèficits en la TSPA. Tot i que els cossos mamil·lars tenen connexions anatòmiques via fòrnix amb l'HPC (Aggleton i Brown, 1999; Aggleton i Saunders, 1997; Sziklas i Petrides, 1993; Tonkiss i Rawlins, 1992) i formen part d'un circuit cerebral que implica el nucli talàmic anterior i el CPFm (Gonzalo-Ruiz i col., 1992), els resultats suggereixen que la seva absència no produeix el deteriorament en la TSPA que causen les lesions a l'HPC o al CPF.

Taula 22. Estudis experimentals pre-entrenament de TSPA

ESTRUCTURA	MANIPULACIÓ	TEST	RESULTATS	ESTUDI
N. MEDIODORSAL DEL TÀLEM	Lesió electrolítica	Immed	=	Winocur, 1990
		1 dia	=	
		2 dies	=	
		4 dies	=	
		8 dies	=	
N. PARAFASCICULAR	Lesió NMDA	Immed	↓	Quiroz-Padilla i col., 2006
		1 dia	↓	
N. MAMIL·LAR MEDIAL + FEIX	Mutació <i>Foxb1</i>	1 dia	=	Radyushkin i col., 2005

Taula 22. Efectes de diferents tractaments experimentals pre-entrenament en diferents àrees diencefàliques sobre l'adquisició i la retenció de la TSPA. [Immed.: immediat; ↓: disminueix; =: no afecta]

Taula 23. Estudis experimentals post-entrenament de TSPA

ESTRUCTURA	MANIPULACIÓ POST-ADQ		TEST	RESULTATS	ESTUDI
N. MEDIODORSAL DEL TÀLEM	Lesió electrolítica	Immed	10 dies	↓	Winocur i Moscovitch, 1999
		2 dies	12 dies	=	
		5 dies	15 dies	=	
		10 dies	20 dies	=	

Taula 23. Efectes de diferents tractaments experimentals post-entrenament en el nucli mediodorsal del tàlem sobre la consolidació de la TSPA. [Immed.: immediat; ↓: disminueix; =: no afecta]

3.2.2.5 Altres estudis

Diversos estudis de TSPA han versat sobre l'expressió de la galanina, un neuropèptid amb múltiples accions inhibidores en la neurotransmissió i la memòria (Hokfelt i col., 2000; Kask i col., 1995), els receptors del qual es troben distribuïts en diferents regions cerebrals que regulen els processos cognitius, com són el PB, l'HPC i el còrtex (Branchek i col., 2000; O'Donnell i col., 1999). El rol de la galanina en la cognició és d'interès clínic ja que la seva expressió en el PB augmenta notablement en la malaltia d'Alzheimer (Bowser i col., 1997; Chan-Palay, 1988; Mufson i col., 1993) i sembla que aquesta sobreexpressió contribuiria als dèficits cognitius característics d'aquesta malaltia (Counts i col., 2001; Crawley i Wenk, 1989; Wrenn i col., 2002). Diversos estudis han demostrat que la sobreexpressió de galanina en ratolins transgènics (GAL-tg) provoca un impediment de la memòria de la TSPA (Steiner i col., 2001; Wrenn i col., 2002; 2003, veure Rustay i col., 2005). Tot i que no s'observa cap correlació entre la concentració de galanina hipocampal i la TSPA, sí que s'ha observat una correlació negativa entre la concentració de galanina cortical i la TSPA en funció del protocol de la tasca utilitzat (Wrenn i col., 2002). Segons Wrenn i col. (2003), l'impediment de la TSPA observat en els ratolins GAL-tg seria atribuïble als efectes inhibitoris de galanina en la funció colinèrgica ja que, entre d'altres efectes, inhibeix l'alliberament d'ACh. Tot i així, sembla que els receptors de la galanina tipus 1 no serien necessaris per la TSPA ja que els ratolins que no expressen aquests receptors no mostren dèficits en la tasca (Wrenn i col., 2004).

Altres estudis s'han centrat en el paper de la vasopressina en la modulació de la TSPA (Strupp i col., 1990), posant de manifest que la injecció subcutània d'aquesta hormona modula la TSPA en funció del grau de record que els subjectes presenten. La injecció de vasopressina just abans del test millora el record en condicions en les quals

els subjectes controls mostren un record pobre, és a dir, quan hi ha hagut un llarg període de temps entre l'entrenament i el test. En canvi, el tractament impedeix la TSPA en condicions on els subjectes controls mostren un bon record de la tasca, quan l'interval de retenció és curt.

Altrament, alguns autors han relacionat la TSPA amb la fluctuació de les hormones sexuals durant el cicle ovàric, demostrant una millora de l'aprenentatge durant la fase de proestre, probablement degut als canvis en els estrògens que es produeixen durant aquest període (Sanchez-Andrade i col., 2005). Així mateix, s'ha demostrat que l'administració d'agonistes dels receptors d'estrògens beta (WAY-200070), col·laboren en aquesta millora en la TSPA, però no els agonistes dels receptors d'estrògens alfa (PPT) (Clipperton i col., 2008).

Alguns estudis han avaluat, també, la implicació de la proteïna CREB, un factor de transcripció important en la formació de la memòria a llarg termini, en la TSPA (veure apartat 3.2.2.1), ja que s'ha observat que els ratolins que expressen una forma mutant de CREB presenten dèficits en la TSPA en un test a les 24 hores, però no en un test immediat (Kogan i col., 1997), resultats que coincideixen amb els observats amb les manipulacions específiques de CREB a l'HPC (Brightwell i col., 2005). En canvi, un estudi realitzat per Gass i col. (1998) utilitzant ratolins amb la mateixa mutació de CREB no van observar aquest deteriorament, discrepància que els autors atribueixen a diferències en el *background* genètic dels animals ja que en aquest treball, a diferència de l'anterior, només es van utilitzar individus híbrids de primera generació (F1). De manera similar, els ratolins mutants per la proteïna sinaptotagmina IV (Syt IV), una proteïna de les vesícules sinàptiques, mostren dèficits en la TSPA en un test realitzat 24 hores després de l'entrenament però no en un test immediat (Ferguson i col., 2000). La Syt IV s'expressa de manera basal al cervell, i la seva expressió s'indueix fortament després d'un tractament sistèmic d'àcid kaïníc a l'escorça piriforme i a l'HPC (Vician i col., 1995), per aquest motiu els autors suggereixen que els dèficits podrien ser deguts a una afectació hipocampal, però no descarten que el deteriorament pugui ésser degut a altres estructures. Així mateix, ratolins *knock-out* per la complexina 1 (Cplx1) també han demostrat un impediment per la TSPA en un test a les 24 hores (Drew i col., 2007). Les complexines són proteïnes pre-sinàptiques que modulen l'alliberació de neurotransmissors, i l'expressió anormal de la Cplx1 s'ha vist implicada en multitud de trastorns neurodegeneratius i psiquiàtrics com la malaltia de Parkinson, la malaltia d'Alzheimer o l'esquizofrènia. D'altra banda, ratolins que no expressen el factor de transcripció Pitx3, que serveixen de model per a la malaltia de Parkinson degut a la seva pèrdua dopaminèrgica selectiva en el nigroestriat, no presenten cap afectació en la TSPA (Ardayfio i col., 2008).

Finalment, Ruiz-Opazo i col. (2004) han demostrat la modulació de l'aprenentatge i la memòria de la TSPA a través de la ingesta de sal a la dieta, ja que la restricció de sal produeix un profund impediment en la tasca de TSPA en rates Dahl S (un model de rates sensibles a la sal per desenvolupar hipertensió), les quals es mostren incapaces de reconèixer el menjar entrenat, fins i tot després de breus intervals de demora. No obstant, no està clar el mecanisme a través del qual la ingesta de sal a la dieta modula l'aprenentatge de la TSPA tot i que sembla que hi podria estar implicat el receptor de la Angiotensina II a través de la via de senyalització CREB-AMPC (veure taula 24).

Taula 24. Estudis experimentals pre-entrenament de TSPA

MANIPULACIÓ	MOMENT TEST	RESULTATS	ESTUDI
Ratolins GAL-tg	1 dia	↓	Steiner i col., 2001
		↓	Wrenn i col., 2002
		↓	Wrenn i col., 2003
<i>Knock-out</i> GAL-R1	1 dia	=	Wrenn i col., 2004
Injecció subcutània de APV ₄₋₉	8 dies	↓	Strupp i col., 1990
	10 dies	=	
	14 dies	↑	
Rates en període proestre	1 dia	↑	Sanchez-Andrade i col., 2005
WAY-200070 (agonista receptors d'estrògens beta)	Immed	↑	Clipperton i col., 2008
PPT (agonista receptors d'estrògens alfa)	Immed	=	
Mutació CREB	Immed	=	Kogan i col., 1997
	1 dia	↓	
Restricció de sal en rates Dahl S	5 min	↓	Ruiz-Opazo i col., 2004
	3 hores	↓	
	1 dia	↓	

<i>Knock-out</i> Syt IV	Immed 1 dia	= ↓	Ferguson i col., 2000
<i>Knock-out</i> Cplx1	1 dia	↓	Drew i col., 2007
<i>Knock-out</i> Pitx3	1 dia	=	Ardayfio i col., 2008

Taula 24. Efectes de diferents manipulacions experimentals sobre l'adquisició i retenció de la TSPA. [Immed.: immediat; ↓: disminueix; ↑: augmenta; =: no afecta]

En resum, la TSPA, a més d'ésser una tasca olfactiva i social que ocorre de manera espontània a la natura, és un paradigma idoni per a estudiar la memòria relacional, ja que la informació s'aprèn ràpidament, perdura molt en el temps, i requereix de l'expressió flexible de la memòria en el moment del test, on només un dels dos estímuls associats durant l'aprenentatge és present. Així mateix, s'ha vist que la TSPA és un tipus d'aprenentatge prou robust com per mitigar possibles factors com el sabor dels aliments, l'edat, el sexe, o les diferents soques de rates. A més, és un aprenentatge que s'ha observat en diverses espècies de rosegadors, així com en altres espècies de mamífers.

Entre les estructures cerebrals que han estat més relacionades amb la TSPA destaca la formació hipocampal. La TSPA és una tasca hipocamp-dependent, tot i que en sí no implica el record del context espacial en el qual té lloc l'aprenentatge. En aquest sentit, nombrosos estudis han posat de manifest la intervenció de l'HPC i de les seves estructures relacionades tant en l'adquisició de la TSPA com en la seva consolidació. També han estat íntimament relacionats amb la TSPA, el PB i l'amígdala, dues regions fonamentalment colinèrgiques. Diversos estudis amb lesions colinèrgiques específiques de diferents regions del PB semblen concloure que les neurones colinèrgiques de l'NBM/SI serien més necessàries per a l'adquisició de la TSPA que per a la seva recuperació, i que les neurones colinèrgiques del SM/BDBv no serien tant necessàries per a l'aprenentatge de la TSPA com per la seva recuperació o consolidació. Pel que fa al nucli BL de l'amígdala els resultats fins a dia d'avui han estat força contradictoris, però si d'alguna manera participés en la TSPA sembla que ho faria més en la seva adquisició que en la seva retenció. L'escorça frontal també ha rebut bastant interès ja que seva lesió pre- i post-entrenament deteriora la TSPA quan el test presenta tres opcions de resposta, la depleció colinèrgica pre-entrenament del còrtex orbitofrontal i CPF impedeix la TSPA, així com el bloqueig muscarínic del còrtex PL pre-entrenament. Treballs d'expressió de c-fos han assenyalat també, altres àrees frontals que estarien intervenint en la consolidació

de la tasca, com el còrtex orbitofrontal lateral i ventral, el còrtex PL i el còrtex IL. Finalment, altres regions diencefàliques com el nucli MD o el PF intervindrien en la consolidació i l'adquisició de la TSPA, respectivament, i diversos estudis han implicat altres substàncies en l'adquisició i retenció de la TSPA, com la galanina, la vasopressina i les hormones sexuals, entre altres, així com diverses mutacions genètiques.

TREBALL
EXPERIMENTAL

IV. TREBALL EXPERIMENTAL

1. EXPERIMENTS 1 i 2:

Carballo-Márquez A, Vale-Martínez A, Guillazo-Blanch G, Torras-Garcia M, Boix-Trelis N, Martí-Nicolovius M. (2007)

“Differential Effects of Muscarinic Receptor Blockade in Prelimbic Cortex on Acquisition and Memory Formation of an Odor-Reward Task”

Learning and Memory 14(9):616-24

1.1 INTRODUCCIÓ

L'ACH, especialment a través dels seus receptors muscarínics, és un dels neurotransmissors més importants en la regulació de diversos processos cognitius (revisat a Power i col., 2003). Més concretament, se l'ha implicat en els estadis més inicials del procés de formació de la memòria (Miranda i Bermúdez-Rattoni, 1999; Miranda i col., 2003) i així ho avalen diversos estudis de microdiàlisi que mostren una elevada alliberació d'ACH cortical quan es produeix un aprenentatge (Miranda i col., 2000; Orsetti i col., 1996), que estaria actuant, probablement, sobre receptors muscarínics postsinàptics (Ramirez-Lugo i col., 2003).

Una de les regions que rep importants aferències colinèrgiques que afecten les funcions cognitives és el còrtex PL. El còrtex PL està localitzat en el CPFm, dorsal al còrtex infralímbic, ventral al còrtex AC i lateral al cos callós (Dalley i col., 2004a). Aquesta regió està àmpliament implicada en funcions executives complexes, com l'atenció selectiva, la memòria de treball o la flexibilitat conductual (Dias i Aggleton, 2000; Ragozzino i col., 1999; 2003), i en relació a la transmissió muscarínica, la majoria de treballs han demostrat la seva participació en funcions atencionals i de memòria de treball (Ragozzino, 2000).

Tanmateix, també existeixen certs estudis que impliquen el còrtex PL amb la consolidació de la memòria d'una tasca més senzilla, la DSO. La DSO és un aprenentatge associatiu que es basa en discriminar tres aromes diferents i associar una d'aquestes olors amb un reforç (Sara i col., 1999). És un tipus d'aprenentatge de ràpida adquisició i no implica cap procediment aversiu o estressant pels animals. L'associació aroma-reforç es basa en el comportament exploratori espontani de l'animal, i tot i consistir en una sola sessió de pocs assaigs el record perdura com a mínim una setmana (veure apartat 3.1.1). El paper del còrtex PL en la DSO s'ha demostrat a través d'un estudi immunohistològic que mostra una elevada expressió de c-fos en aquesta regió 90 minuts després de l'aprenentatge de la DSO (Tronel i Sara, 2003) i un estudi de registre electrofisiològic que revela una important activació de les neurones del còrtex PL després dels assaigs de la tasca (Kublik i Sara, 2002). A més, diversos estudis farmacològics mitjançant infusions intracerebrals han mostrat un paper temporalment diferent dels diferents tipus de receptors del còrtex PL. Així, els receptors NMDA intervindrien en les etapes més primerenques de la consolidació de la DSO (Tronel i Sara, 2003), mentre que els receptors noradrenèrgics ho farien en les etapes més tardanes (Tronel i col., 2004).

Amb tot, el paper que realitzen les projeccions colinèrgiques a aquesta regió cortical no ha estat descrita en la DSO. En aquest sentit, un estudi recent amb una altra

tasca també etològica i olfactiva, però de tipus relacional, la TSPA ha demostrat que el bloqueig muscarínic pre-entrenament amb escopolamina en deteriora l'adquisició (Boix-Trelis i col., 2007).

Tenint en compte totes aquestes dades, en aquest primer estudi ens vam proposar examinar el paper dels receptors muscarínics del còrtex PL en l'aprenentatge i la memòria de la DSO:

- En l'Experiment 1 vam avaluar el paper dels receptors muscarínics del còrtex PL en l'adquisició i la retenció de la DSO realitzant infusions pre-entrenament d'escopolamina (20µg i 5µg per hemisferi).
- En l'Experiment 2 vam avaluar el paper dels receptors muscarínics del còrtex PL en la consolidació de la DSO realitzant infusions post-entrenament d'escopolamina (20µg per hemisferi) immediatament i 1 hora després de finalitzar l'entrenament.

1.2 **EXPERIMENT 1**

1.2.1 **Objectius i Procediment**

En aquest primer experiment, vam avaluar els efectes de la infusió d'escopolamina al còrtex PL amb dues dosis diferents (20µg o 5µg per hemisferi), immediatament abans de l'entrenament de la DSO per determinar la implicació dels receptors muscarínics en l'aprenentatge i la retenció de la tasca. Primerament es van dur a terme estudis pilot per tal de determinar una dosi d'escopolamina que no produís un impediment en la tasca pels seus efectes perifèrics sobre la disminució en la salivació, i una dosi sensiblement menor per tal d'observar si els efectes podrien ésser dosi-dependents.

Per dur a terme aquest experiment vam utilitzar una mostra final de 40 rates que vam distribuir de la següent manera en tres grups experimentals:

GRUPS EXPERIMENTALS			
	SCOP20	SCOP5	VEH
Injecció	Escopolamina 20µg	Escopolamina 5µg	Vehicle (PBS)
Mostra	n=12	n=15	n=13

Taula 25. Taula resum de la distribució de la mostra en els diferents grups experimentals en l'Experiment 1

Aquests subjectes experimentals, un cop habituats a l'aparell on durien a terme la tasca i al reforç, que en el nostre experiment consistia en cereals de xocolata, eren intervinguts estereotàxicament per a implantar-los de manera crònica una cànula guia bilateral en el còrtex PL. Després d'una setmana de recuperació, se'ls rehabilitava a l'aparell i al reforç i se'ls habituava també al procediment d'infusió intracerebral. El dia de l'entrenament de la DSO, immediatament abans d'iniciar la sessió, s'immobilitzava els animals i se'ls hi introduïa un doble microinjector d'acer inoxidable a través de la cànula guia (Plastics One®, Bilaney Consultants GMBH, Alemanya) per a poder injectar les substàncies directament al còrtex PL. Tots els subjectes van passar per les mateixes condicions procedimentals a excepció de la substància injectada, PBS (tampó fosfat salí 0.1M pH 7.4) per al grup control VEH i 20µg o 5 µg d'escopolamina (Scopolamine Hydrobromide USP, Sigma-Aldrich) dissolta en PBS per als grups SCOP20 i SCOP5, respectivament. Per a la injecció es va utilitzar una bomba d'infusió (Harvard Apparatus Pump, Model 22 Plus) amb dues xeringues de precisió acoblades (Hamilton, Microliter Syringes model 7105N de 5µl) i connectades a dos tubs de polietilè que conduïen la dissolució fins al microinjector. La infusió consistia en administrar un volum de 0.5µl per cada hemisferi durant 2 minuts a una taxa de 0.25µl/minut, afegint un minut d'espera al

final abans de retirar el microinjector per assegurar la difusió de la substància i evitar-ne un possible reflux.

Immediatament després de les injeccions es va iniciar l'entrenament a la tasca DSO (Figura 21). Per a aquest aprenentatge associatiu es van emprar tres esponges impregnades cadascuna amb una aroma alimentària diferent: anís, vainilla i taronja, i com a reforç, cereals de xocolata que s'introduïen dins del forat de l'esponja reforçada. L'entrenament es duia a terme en una sola sessió de 5 assaigs consecutius amb un interval entre assaigs d'1 minut, i es canviava la configuració espacial de les esponges entre assaigs. En cadascun d'aquests assaigs s'enregistrava la latència dels subjectes en emetre la resposta condicionada (introduir el musell dins de l'esponja reforçada i consumir el cereal), el nombre d'errors d'olor (introduir el musell dins d'una esponja no reforçada) i el nombre d'errors d'omissió (olorar l'esponja reforçada i no introduir-hi el musell) (veure Figura 17). Un dia després de l'entrenament, es va dur a terme la prova de retenció de la tasca DSO en una sola sessió de 4 assaigs durant la que s'enregistraven les mateixes variables que en l'entrenament. Les condicions experimentals d'aquests assaigs eren les mateixes que durant l'entrenament amb l'excepció del primer assaig de retenció que no incloïa reforç. Aquest primer assaig, al no incloure reforç, era considerat una mesura directa del record de la tasca adquirida 24 hores abans, ja que la olor del reforç no era present i només l'aroma de l'esponja reforçada guiava la conducta de l'animal. Posteriorment, els següents assaigs tornaven a presentar el reforç associat a la mateixa aroma que s'havia reforçat durant l'entrenament de la tasca, i eren considerats assaigs de reaprenentatge (veure apartat 3.1.1).

Finalment, per tal d'analitzar els possibles efectes de l'escopolamina sobre la capacitat olfactiva dels subjectes, l'endemà del retest se'ls va sotmetre al mateix procediment d'infusió intracerebral que el dia de l'entrenament i se'ls va realitzar una prova de percepció olfactiva. Aquest test consistia en amagar una galeta de mantega molt olorosa sota un llit de flocs d'una gàbia gran i col·locant al subjecte a l'extrem oposat de la gàbia, enregistrar el temps necessari per a trobar-la i desenterrar-la (latència de resposta) (Figura 21).

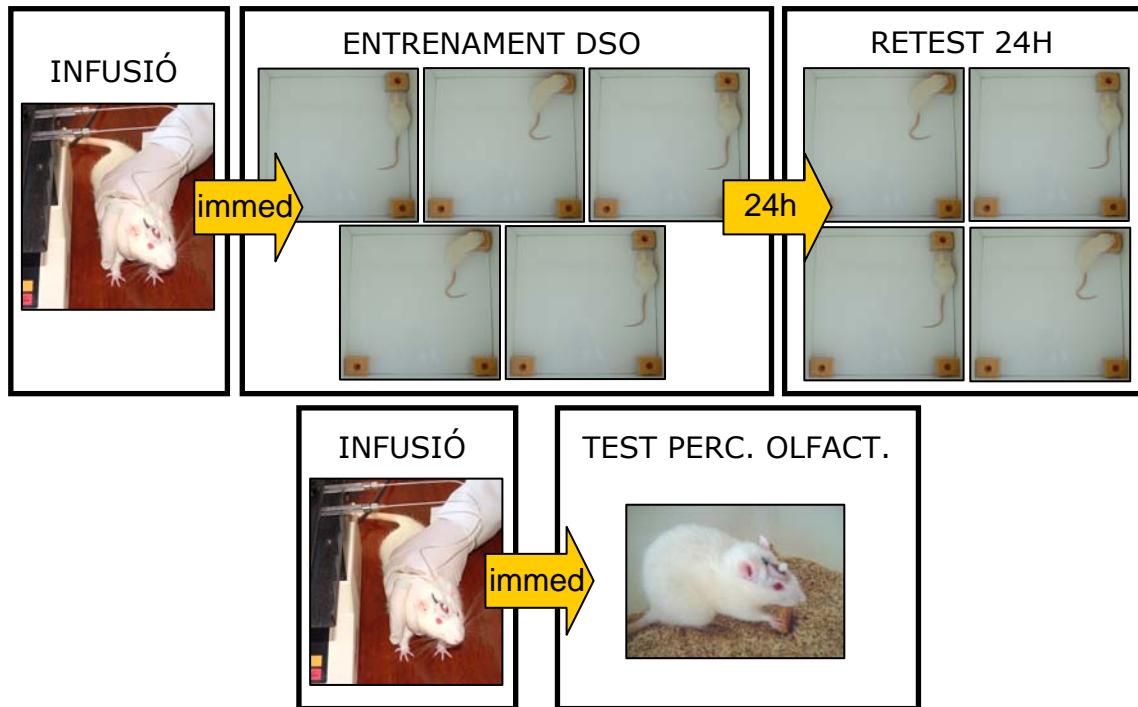


Figura 21. Resum de les etapes de la Discriminació Simple d'Olors i del Test de Percepció Olfactòria de l'Experiment 1

1.2.2 Resum dels Resultats

Els resultats principals que vam obtenir amb aquest primer experiment van mostrar que:

- La injecció pre-entrenament d'escopolamina al còrtex PL no va tenir cap efecte sobre l'aprenentatge de la DSO, ja que tots els subjectes dels diferents grups experimentals van disminuir la seva latència de resposta, així com el seu nombre d'errors totals (errors d'olor i omissions) al llarg dels 5 assaigs d'entrenament d'una manera similar.
- La injecció pre-entrenament d'escopolamina al còrtex PL, en canvi, sí va provocar un efecte deteriorant en el retest a les 24 hores, ja que els grups d'escopolamina (ambdues dosis) van cometre més errors totals que el grup control en els assaigs de retenció (els dos primers assaigs) i el grup de major dosi en els assaigs de reaprenentatge (els dos últims assaigs), tot i que no es van trobar diferències significatives en la latència de resposta.
- Aquest deteriorament en la retenció de la DSO no pot ser degut als efectes de l'escopolamina sobre la sensibilitat olfactiva ja que tots els grups experimentals van registrar latències similars en el Test de Percepció Olfactòria.

Els resultats d'aquest primer experiment mostren que tot i que el bloqueig muscarínic amb escopolamina va ser realitzat abans de l'entrenament de la DSO, no es va veure afectació de la sessió d'adquisició, indicant que la integritat colinèrgica del còrtex PL no seria necessària per a l'aprenentatge de la tasca. Tanmateix, ambdós grups d'escopolamina van mostrar una retenció de la DSO deteriorada i el grup de major dosi un empitjorament del reaprenentatge en la sessió de retest a les 24 hores, tot i que llavors l'escopolamina ja no era present. Així doncs, aquestes dades semblen suggerir que el bloqueig muscarínic del còrtex PL pre-entrenament podria interrompre la consolidació de la DSO afectant, probablement, les fases més primerenques de la consolidació. Aquesta hipòtesi va ésser comprovada amb l'experiment 2.

1.3 EXPERIMENT 2

1.3.1 Objectius i Procediment

En aquest segon experiment, vam avaluar els efectes de la infusió d'escopolamina (20µg) al còrtex PL immediatament o una hora després de la sessió d'adquisició de la DSO, per determinar la implicació dels receptors muscarínics a diferents intervals temporals en la consolidació de la DSO. Es va escollir la dosi de 20µg donat que en l'experiment 1 va ésser la dosi de major afectació en el record i el reaprenentatge de la tasca.

Per dur a terme aquest experiment vam utilitzar una mostra final de 63 subjectes que vam distribuir en els següent grups experimentals:

GRUPS EXPERIMENTALS				
	SCOP-Immed	SCOP-1h	VEH-Immed	VEH-1h
Injecció	Escopolamina 20µg		Vehicle (PBS)	
Interval	Immediat	1 hora	Immediat	1 hora
Mostra	n=18	n=14	n=15	n=16

Taula 26. Taula resum de la distribució de la mostra en els diferents grups experimentals en l'Experiment 2.

El procediment per a aquest segon experiment va ser exactament igual que en l'experiment 1 amb la diferència que la infusió d'escopolamina es realitzava després de l'adquisició de la DSO en dos intervals diferents (immediat o 1 hora) i amb una dosi única d'escopolamina (20µg) (Figura 2). En aquest segon experiment, a més, no va ser necessària una prova de percepció olfactiva.

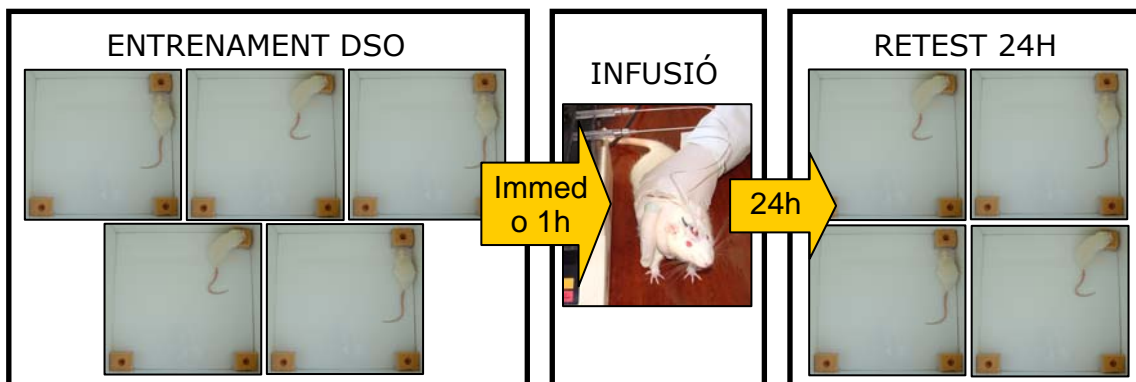


Figura 22. Resum de les etapes de la Discriminació Simple d'Olors de l'Experiment 2.

1.3.2 Resum dels Resultats

Els resultats principals que vam obtenir amb aquest segon experiment van mostrar que:

- La injecció post-entrenament d'escopolamina va deteriorar la retenció de la tasca avaluada 24 hores després de l'adquisició quan la infusió es realitzava immediatament després de l'entrenament de la DSO, però no quan la infusió es duïa a terme amb 1 hora de demora després de la finalització de la sessió d'adquisició.

Aquestes dades demostren que els receptors muscarínics del còrtex PL són crítics per a que es pugui dur a terme la consolidació de la DSO, i que el seu paper en la consolidació de la memòria és específic dels estadis inicials, ja que el bloqueig muscarínic realitzat 1 hora després de l'aprenentatge no interromp ni produeix cap efecte deteriorant sobre la retenció de la tasca. Aquests efectes diferencials de l'escopolamina dependent del moment de la infusió concorden amb les teories que relacionen l'ACh amb les etapes més primerenques de la formació de la memòria i no en etapes més tardanes.



Differential effects of muscarinic receptor blockade in prelimbic cortex on acquisition and memory formation of an odor-reward task

Anna Carballo-Márquez, Anna Vale-Martínez, Gemma Guillazo-Blanch, et al.

Learn. Mem. 2007 14: 616-624

Access the most recent version at doi:[10.1101/lm.597507](https://doi.org/10.1101/lm.597507)

References

This article cites 58 articles, 15 of which can be accessed free at:
<http://learnmem.cshlp.org/content/14/9/616.full.html#ref-list-1>

Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article - sign up in the box at the top right corner of the article or [click here](#)

To subscribe to *Learning & Memory* go to:
<http://learnmem.cshlp.org/subscriptions/>

Research

Differential effects of muscarinic receptor blockade in prelimbic cortex on acquisition and memory formation of an odor-reward task

Anna Carballo-Márquez, Anna Vale-Martínez,¹ Gemma Guillazo-Blanch, Meritxell Torras-Garcia, Núria Boix-Trelis, and Margarita Martí-Nicolovius

Departament de Psicobiologia i Metodologia de les Ciències de la Salut, Institut de Neurociències, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona 08193, Spain

The present experiments determined the consequences of blocking muscarinic cholinergic receptors of the prelimbic (PL) cortex in the acquisition and retention of an odor-reward associative task. Rats underwent a training test (five trials) and a 24-h retention test (two retention trials and two relearning trials). In the first experiment, rats were bilaterally infused with scopolamine (20 or 5 µg/site) prior to training. Although scopolamine rats showed acquisition equivalent to PBS-injected controls, they exhibited weakened performance in the 24-h retention test measured by number of errors. In the second experiment, rats were injected with scopolamine (20 µg/site) immediately or 1 h after training and tested 24 h later. Scopolamine rats injected immediately showed severe amnesia detected in two performance measures (errors and latencies), demonstrating deficits in retention and relearning, whereas those injected 1 h later showed good 24-h test performance, similar to controls. These results suggest that muscarinic transmission in the PL cortex is essential for early memory formation, but not for acquisition, of a rapidly learned odor discrimination task. Findings corroborate the role of acetylcholine in consolidation processes and the participation of muscarinic receptors in olfactory associative tasks.

It is well known that acetylcholine (ACh), particularly through muscarinic receptors, is one of the most important modulators of cognitive processes (for review, see Power et al. 2003). It has been proposed that cholinergic activity participates in specific stages of memory formation; for example, ACh plays a crucial role in taste-associative tasks in signaling the novelty of the information, and shows special involvement in the early stages of memory as opposed to later phases, such as retrieval (Miranda and Bermudez-Rattoni 1999; Miranda et al. 2003). The importance of the cholinergic system in initial memory stages has been complemented with data from microdialysis studies. Learning has been associated with the increased activity of cholinergic neurons (Orsetti et al. 1996) and significant cortical ACh augmentation (Miranda et al. 2000), which appears to act on post-synaptic muscarinic receptors (Ramirez-Lugo et al. 2003). Although muscarinic activation is involved in cognitive functions such as acquisition or attention, there is also broad evidence that memory is influenced by cholinergic treatments administered after training, showing that muscarinic receptors are important in the modulation of memory consolidation (Power et al. 2003). Furthermore, increases in cortical ACh levels are observed following learning (see Power et al. 2003), which also supports the notion that ACh release contributes to memory consolidation (Gold 2003).

A region strongly modulated by cholinergic inputs affecting cognitive function is the prelimbic (PL) cortex, a component of the rat's medial prefrontal region (for review, see Boix-Trelis et al. 2007). This cortical region is involved in complex executive functions, such as attentional selectivity to relevant stimulus features during learning, working memory, and behavioral flexibility (Ragozzino et al. 1999, 2003; Dias and Aggleton 2000; Dalley et

al. 2004). Specifically related to muscarinic transmission, most experiments demonstrated participation of cholinergic muscarinic PL receptors in attention and working memory (Ragozzino 2000). However, a number of experiments from Sara's laboratory have shown that the PL, along with other brain regions, is critical for memory consolidation of a simple odor-reward association. This odor discrimination task (ODT) requires the discrimination of three odors, one of which is associated with an edible reward (Sara et al. 1999). The odor-reward association is based on the rat's spontaneous exploration behavior and is rapidly acquired in a single training session consisting of a few trials, which allows a consistent memory for at least 1 wk. It appears, therefore, well-suited for the study of time-dependent memory formation and even initial consolidation processes (see Tronel and Sara 2002, 2003). As for PL involvement in ODT, an immunocytochemical study marking c-Fos expression demonstrated learning-specific c-Fos increases in the PL 90 min after ODT acquisition (Tronel and Sara 2002). Additionally, electrophysiological recordings suggested post-trial activation of PL neurons during ODT training (Kublik et al. 2002). It should be emphasized that pharmacological approaches have shown different receptors in the PL region to have different temporal involvement in ODT memory consolidation. Thus, injections of a NMDA receptor antagonist in the PL immediately after training induced a robust and enduring amnesia (Tronel and Sara 2003), whereas injections of a noradrenergic antagonist impaired a later stage of memory consolidation (Tronel et al. 2004). Nevertheless, the contribution to ODT of other neuromodulatory systems projecting to the PL, such as the cholinergic, has not been specified.

This is an important issue, as a better understanding of the neurochemistry of medial prefrontal cortical function is necessary (Robbins 2005). In this respect, a recent study showed that 20 µg of the muscarinic blocker scopolamine administered before training in the PL disrupted learning of an olfactory relational task, the social transmission of food preference (Boix-Trelis et al.

¹Corresponding author.

E-mail Anna.Vale@uab.cat; fax 34-93-5812001.

Article is online at <http://www.learnmem.org/cgi/doi/10.1101/lm.597507>.

2007). The present research further examined the involvement of the PL muscarinic receptors in the acquisition and memory formation of ODT, which may be considered another naturalistic associative olfactory task. Experiment 1 evaluated the effects of bilateral doses of scopolamine (20 μg or 5 μg /site) in the PL, prior to training, on ODT acquisition and 24-h tests to determine whether muscarinic receptors are involved in ODT learning. Experiment 2 explored the consequences of injecting 20 μg of scopolamine in the PL after training to assess its effects on ODT memory consolidation. Two post-training time points were considered, both immediately or 1 h after acquisition. These two respective intervals were chosen to determine the temporal participation of muscarinic receptors in ODT consolidation, as ACh is reported to be involved in early memory formation.

Results

Experiment 1

Histology

At the end of the experiment, the rats were subjected to histological verification of cannula placements. The thionin injection analyses indicated that the fluid spread ventral and lateral to the injection site and that it was concentrated in the intended area. For the final sample we only considered rats with their cannula tips in the PL within the area delimited by the anterior cingulate and infralimbic cortices, and in which no tissue damage due to the rate or volume of the infusions was detected (Fig. 1A). Specifically, the cannulae were located along different brain coordinates from 3.70 to 2.70 mm anterior to bregma (Fig. 1B) according to the stereotaxic atlas (Paxinos and Watson 1997). Twenty-seven rats were excluded from behavioral data analyses since their cannulae were unintentionally implanted outside of the PL (infralimbic, forceps minor corpus callosum, or III ventricle; $n = 14$) or due to technical problems during the scopolamine infusion ($n = 13$). Thus, the final sample was made up of 40 subjects distributed into the following groups: SCOP20 ($n = 12$), SCOP5 ($n = 15$), and VEH ($n = 13$).

Behavioral testing

Rats were injected with scopolamine or vehicle and then trained in the ODT in five trials (grouped in two blocks: Acq123 and Acq45). The test phase, 24 h after acquisition, was not preceded by scopolamine injections and consisted of four trials (two blocks of two trials each: retention and relearning), the first of which was not rewarded. The analysis of latencies to find the correct sponge and make the nose-poke response for the four blocks did not show statistically significant differences between groups and the interaction Group \times Block was not significant either. Nevertheless, the Block factor was statistically significant ($F_{(3,111)} = 33.19$; $P < 0.0001$) (Fig. 2A). In contrast, the analysis

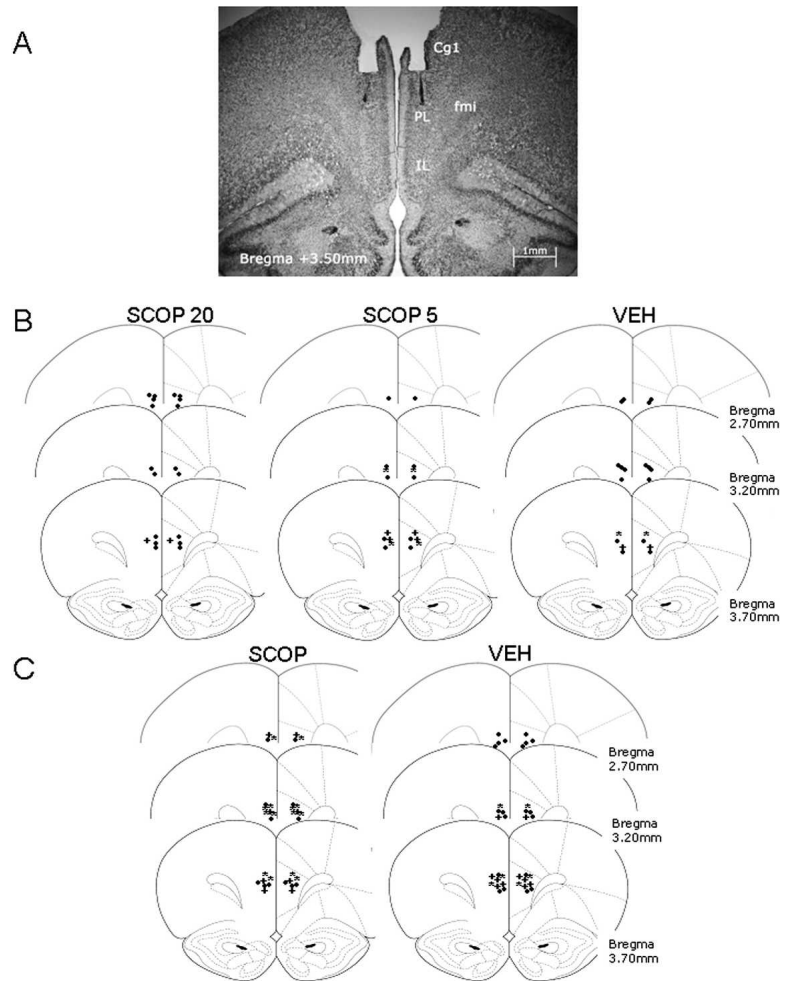


Figure 1. (A) Photomicrograph of Cresyl violet staining at the level of the PL area (AP, 3.50 mm anterior to bregma) showing the cannula track and the microinjector tip of a representative subject. (B,C) Microinjector tip placements for different groups throughout the rostral-caudal extent of the PL (from 3.70 to 2.70 mm anterior to bregma) in experiments 1 (B) and 2 (C). Reprinted with permission from Elsevier © 1997, Paxinos and Watson (1997). (●) $n = 1$, (*) $n = 2$, (+) $n = 3$. (Cg1) Cingulate cortex area 1; (fmi) forceps minor of the corpus callosum; (IL) infralimbic cortex; (PL) prelimbic cortex.

of the number of errors demonstrated that the Group and Group \times Block factors tended to statistical significance ($F_{(2,37)} = 2.73$; $P = 0.079$ and $F_{(6,111)} = 1.91$; $P = 0.086$, respectively). Also, the Block factor was highly significant ($F_{(3,111)} = 12.88$; $P < 0.0001$) (Fig. 2B).

Acquisition

Rapid learning was demonstrated by the progressive decrease, in the course of acquisition trials, in latency to nose-poking the correct sponge ($F_{(1,37)} = 63.92$; $P < 0.0001$) and in the number of errors ($F_{(1,37)} = 17.76$; $P < 0.0001$) (Fig. 2). Although muscarinic blockade was carried out before ODT training, no statistically significant between-group differences were detected in any acquisition block in terms of latencies or errors.

Retention and relearning

The mean latencies and errors for each group in the two retention and the two relearning trials of the 24-h test can be seen in Figure 2. As for latency, no significant differences were detected in any block of the 24-h test. However, contrast analyses indicated that SCOP rats made more errors than VEH rats in retention

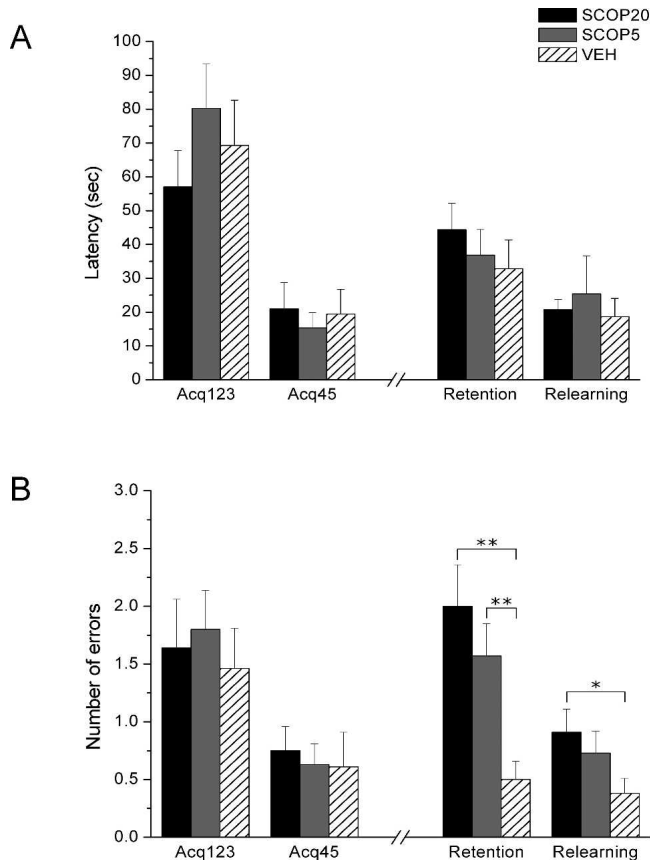


Figure 2. Pre-acquisition scopolamine injections in the prelimbic cortex. (A) Latency to make the correct response (\pm SEM) over the three first acquisition trials (Acq123), the two last acquisition trials (Acq45), the two first 24-h test trials (Retention), and the two last 24-h test trials (Relearning). All groups show similar performance both in acquisition and 24-h test. (B) Number of errors before making the correct response (\pm SEM) over the three first acquisition trials (Acq123), the two last acquisition trials (Acq45), the two first 24-h test trials (Retention) and the two last 24-h test trials (Relearning). All groups show similar performance in the acquisition, but both SCOP groups commit more errors than the control group in the retention phase, and the SCOP20 group in the relearning phase. (***) $P \leq 0.001$, (*) $P < 0.05$.

(SCOP20: $F_{(1,37)} = 14.07$; $P = 0.001$, SCOP5: $F_{(1,37)} = 7.94$; $P = 0.008$), and relearning (SCOP20: $F_{(1,37)} = 4.24$; $P = 0.047$). The analysis of the two types of errors (nose-poke into nonrewarded sponges—commission and failure to nose-poke after sniffing the rewarded sponge—omission) showed in retention that SCOP20 rats made significantly more commissions and omissions than VEH rats ($F_{(1,37)} = 8.49$; $P = 0.006$, $F_{(1,37)} = 5.80$; $P = 0.021$), and that SCOP5 rats made more omissions than VEH rats ($F_{(1,37)} = 5.05$; $P = 0.031$).

To control for localization of the scopolamine effect on the ODT 24-h test, performances of SCOP rats discarded from the main analyses (see Histology section) and VEH rats were compared. Such an analysis demonstrated no significant differences between these groups in retention or relearning.

Performance did not seem to be related to deficits in olfactory sensitivity, since no statistically significant between-group differences were observed when the latency to find a buried cookie was analyzed (Fig. 3).

Experiment 2

In order to analyze the role of PL muscarinic transmission in ODT consolidation, rats in Experiment 2 were injected with scopolamine in the PL immediately or 1 h after ODT training and tested 24 h later. A 20- μ g dose was used, as it was the most effective to increase the number of errors in Experiment 1.

amine in the PL immediately or 1 h after ODT training and tested 24 h later. A 20- μ g dose was used, as it was the most effective to increase the number of errors in Experiment 1.

Histology

The cannula implantations were similar to those described for Experiment 1 (see Fig. 1C). Twelve rats were excluded from behavioral data analyses according to the same criteria as in Experiment 1. Thus, the final sample was made up of 63 subjects distributed into the following groups according to drug (scopolamine or vehicle) and microinfusion delay (immediate or 1 h): SCOP-Immed ($n = 18$), VEH-Immed ($n = 15$), SCOP-1h ($n = 14$), and VEH-1h ($n = 16$).

Behavioral testing

Rats were trained in the ODT in five trials (Acq123 and Acq45), and were then injected with scopolamine. The 24-h test consisted of four trials (retention, two trials, and relearning, two trials) as in Experiment 1. In both performance measures, latency and number of errors, there were statistically significant effects of Group ($F_{(3,59)} = 6.31$; $P = 0.001$, $F_{(3,59)} = 4.10$; $P = 0.01$), Block ($F_{(3,177)} = 14.03$; $P < 0.0001$, $F_{(3,177)} = 10.23$; $P < 0.0001$), and Group \times Block ($F_{(9,177)} = 4.63$; $P < 0.0001$, $F_{(9,177)} = 4.54$; $P < 0.0001$) (Fig. 4).

Acquisition

Rapid learning was observed by the progressive decrease in latency to make the nose-poking response ($F_{(1,59)} = 69.82$; $P < 0.0001$) and the progressive decrease in the number of errors ($F_{(3,177)} = 24.28$; $P < 0.0001$). No between-group differences were found in any acquisition measure (Fig. 4).

Retention and relearning

As seen in Figure 4, scopolamine administered immediately after acquisition impaired performance in the 24-h test. Regarding latency to make the correct response (Fig. 4A), SCOP-Immed rats showed significantly more latency in nose-poking the rewarded sponge than VEH-Immed rats both in retention ($F_{(1,59)} = 10.71$; $P = 0.002$) and relearning ($F_{(1,59)} = 5.79$; $P = 0.019$). Differences were also detected between SCOP-Immed and SCOP-1h both in retention ($F_{(1,59)} = 13.70$; $P < 0.0001$) and relearning ($F_{(1,59)} = 5.43$; $P = 0.023$). However, there were no significant differences between SCOP-1h and VEH-1h in any block.

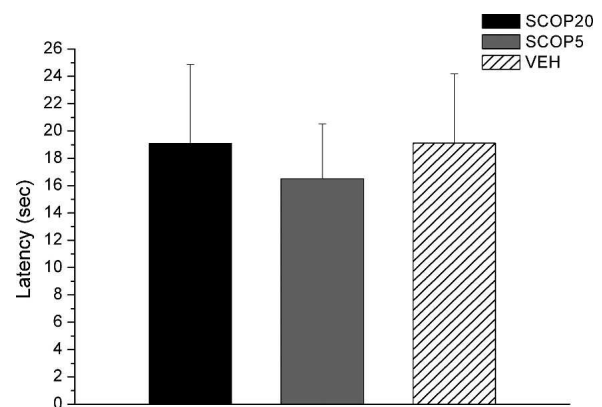


Figure 3. Latency to find the buried cookie (\pm SEM) in the olfactory perception test. SCOP groups show similar latencies to the control group.

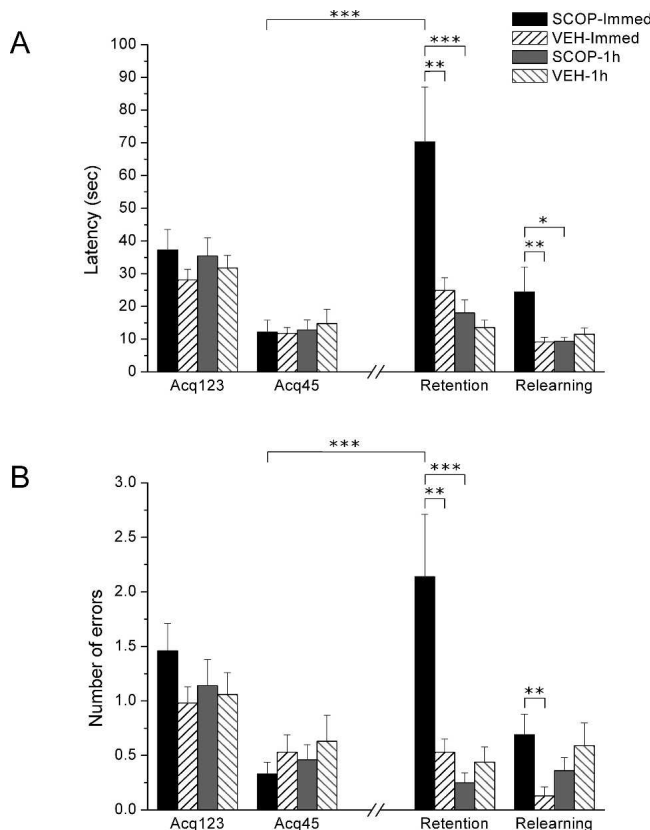


Figure 4. Post-acquisition scopolamine injections (immediately or 1 h after) in the prelimbic cortex. (A) Latency to make the correct response (\pm SEM) over the three first acquisition trials (Acq123), the two last acquisition trials (Acq45), the two first 24-h test trials (Retention), and the two last 24-h test trials (Relearning). The SCOP-Immed group demonstrates more latency to nose-poking than VEH-Immed and SCOP-1h both in retention and relearning. (B) Number of errors before making the correct response (\pm SEM) over the three first acquisition trials (Acq123), the two last acquisition trials (Acq45), the two first 24-h test trials (Retention), and the two last 24-h test trials (Relearning). The SCOP-Immed group commit more errors than the VEH-Immed group both in retention and relearning and also the SCOP-1h group in retention. The SCOP-Immed group significantly impaired performance from Acq45 to Retention, indicated by higher latencies and more errors. (***) $P < 0.0001$; (**) $P \leq 0.01$; (*) $P < 0.05$.

A similar pattern of results is shown when errors are analyzed (Fig. 4B). In retention, there were differences between SCOP-Immed group and both VEH-Immed and SCOP-1h groups ($F_{(1,59)} = 11.58$; $P = 0.001$ and $F_{(1,59)} = 15.43$; $P < 0.0001$, respectively) and also in relearning between SCOP-Immed and VEH-Immed ($F_{(1,59)} = 6.05$; $P = 0.017$). In retention, SCOP-Immed rats made significantly more commissions and omissions than both VEH-Immed ($F_{(1,59)} = 9.17$; $P = 0.004$, $F_{(1,59)} = 9.68$; $P = 0.003$) and SCOP-1h rats ($F_{(1,59)} = 11.12$; $P = 0.001$, $F_{(1,59)} = 13.92$; $P < 0.0001$). In relearning, SCOP-Immed rats also made more commissions and omissions than VEH-Immed rats ($F_{(1,59)} = 4.47$; $P = 0.039$, $F_{(1,59)} = 7.39$; $P = 0.009$).

Moreover, the SCOP-Immed group showed significantly more latency to nose-poking and made more total errors in the retention trials compared with the last acquisition trials (Acq45) (Latencies: $F_{(1,59)} = 39.56$; $P < 0.0001$ and Errors: $F_{(1,59)} = 31.95$; $P < 0.0001$), in contrast with the remaining groups, which did not show such a decrease in performance.

The low number of SCOP-Immed rats eliminated due to histological criteria ($n = 2$) did not allow for comparisons of their

performance with that of VEH rats in order to control for the specific effect of scopolamine in the PL.

Discussion

Present experiments report, for the first time, that muscarinic receptors are involved in an early consolidation phase of memory for a simple odor-reward association, but do not appear indispensable to the acquisition of the task. Experiment 1 indicated that rats injected with scopolamine (5 μ g or 20 μ g) in the PL before training normally acquired the task, but made more errors than the control rats in an ODT test conducted 24 h later. Both SCOP groups showed poorer retention than the VEH group, and SCOP20 had an inferior relearning ability regarding the total number of errors. The deficit in retention shown by the rats infused with the higher dose seems to be unspecific regarding the type of errors (commissions and omissions), while the rats receiving the lower dose of scopolamine only showed more omissions. Results from Experiment 1 may indicate a role of PL muscarinic receptors in ODT memory formation, which was confirmed in Experiment 2. Experiment 2 showed that 20- μ g scopolamine injections in the PL cortex immediately after ODT learning produced amnesia in retention and difficulties in relearning when the rats were tested 24 h later. Latencies and the two types of errors were affected, indicating that scopolamine infused without delay after training showed a remarkably disruptive effect on the whole 24-h session. Moreover, the performances in the first retention trials for the SCOP-Immed group were significantly poorer than in the final acquisition trials. The scopolamine effects are time dependent, as this treatment delayed for 1 h after training did not affect ODT retention or relearning. All of the above would suggest that muscarinic blockade in the PL may entirely affect the initial stages of ODT memory consolidation.

Although the present experiments were not specifically aimed at evaluating the persistence of scopolamine-induced amnesia, the deficits do not seem to be transient. Rats injected immediately after training showed a strikingly poorer performance throughout the four trials in the 24-h test compared with controls and rats injected 1 h after training, indicating that the deficits were robust and lasted for at least 24 h. However, considering that SCOP20 (Experiment 1) and SCOP-Immed (Experiment 2) started from a large number of errors in retention, and that no effects were found on acquisition (Experiment 1), it may be considered that the differences between SCOP and VEH rats in relearning would possibly disappear with further relearning trials. When comparing both experiments, it can be noted that the vehicle group from the first experiment showed more latency to make the correct response in acquisition than vehicle rats from the second experiment. This may be due to the fact that rats from Experiment 1 were injected just before acquisition. Since the injection involves restraint, such a stressful procedure may have produced a slowing-down effect on performance. Nevertheless, by Acq45, vehicle rats from both experiments showed similar latencies, indicating that the possible effect of previous manipulation would seem momentary. Also, the differences in the total number of errors are much smaller, as all of the control animals committed few errors.

Current findings are broadly consistent with studies that have implicated ACh in olfactory memories. Thus, disruption of normal cholinergic function has frequently been implicated in interference of many forms of odor memory, such as simple habituation (Hunter and Murray 1989), perceptual learning (Fletcher and Wilson 2002; Wilson et al. 2004), and odor rule or set learning (Saar et al. 2001). Of significant relevance to the current study is the fact that ACh also modulates olfactory associative memory, with both lesions of the cortical cholinergic pro-

jection neurons (Roman et al. 1993; Linster et al. 2001; Vale-Martínez et al. 2002) and pharmacological receptor blockade (Ravel et al. 1994; De Rosa and Hasselmo 2000) capable of impairing several tasks. The present results, together with those reported earlier, suggest that disturbance of cholinergic function—and, in particular, muscarinic transmission—may have a significant impact on different olfactory memory tasks.

Some considerations should be made in order to clarify our results, especially those from Experiment 1. Firstly, it is important to determine whether the impairments in errors reported in ODT retention and relearning reflect decreases in olfactory sensitivity. In our research, odor-detection performance was not affected by infusions of scopolamine, as shown in the olfactory perception test. Such data agree with a recent study reporting that systemic administration of different doses of scopolamine, which are known to influence odor memory and learning, did not cause alterations in the odor-detection performance of rats (Doty et al. 2003). Secondly, the duration of the scopolamine action in the brain is an aspect to consider in the explanation of our findings. In Experiment 1, SCOP animals were trained under the influence of scopolamine and tested 24 h after training in an “off-drug” state. As effective doses of anticholinergic drugs have been shown to produce state-dependent learning, we cannot absolutely rule out the possibility of state-dependent learning as an explanation for the impairment in an ODT 24-h test. It has been reported, however, that scopolamine induced state dependency only after over-reinforcement, when high systemic doses were used (Quirarte et al. 1994). Considering that our training was accomplished in only five trials, and that Experiment 2 demonstrated an undoubted effect on ODT consolidation, a state-dependent learning interpretation would not appear to be the timeliest. Thirdly, specificity of the scopolamine effect in the PL cortex and not in the surrounding areas may be inferred from the fact that rats injected in the vicinity of the PL and controls showed similar performances in the 24-h test. Taken together, the most plausible explanation would be that scopolamine in the PL may have influenced brain processes underlying the early storage of new odorous information, confirmed by an amnesic effect of the 24-h test in the second experiment.

Experiment 1 indicated that muscarinic cholinergic transmission in the PL cortex is not essential for discrimination learning based on odorous stimuli. This is in accordance with studies showing that the blockade of muscarinic receptors in the PL does not impair visuospatial discriminations (Ragozzino 2000). Indeed, the studies analyzing the effects of scopolamine infusions specifically in the rat medial prefrontal cortex mainly implicate muscarinic transmission in working memory or short-term memory (Broersen et al. 1995; Granon et al. 1995; Ragozzino and Kesner 1998; Chudasama et al. 2004) and attention (Robbins et al. 1998). As scopolamine in Experiment 1 was administered before behavioral testing, it may have acted by influencing such processes. However, scopolamine administered before training did not prevent a rapid learning of the task (Experiment 1). Moreover, in Experiment 2, muscarinic activation remained influential in memory after the animals were no longer attending to a new training experience. In view of both this and the fact that ODT does not specifically tax working memory or attention, an interpretation of results from Experiment 1 purely derived from impairments in such cognitive functions would not be the most appropriate. In fact, the present experiments suggest that muscarinic action in the PL is not critical for olfactory discrimination (Experiment 1), and it is not limited to working memory or attention, but is involved in processing information for early memory consolidation of a simple odor-reward task (Experiment 2).

Previous evidence indicated that cortical muscarinic activa-

tion is a critical component in the modulation of memory consolidation for several kinds of tasks, apart from other possible influences on acquisition or attention. In this respect, it has been demonstrated that antimuscarinic treatments administered post-training, in the cingulate or insular cortices, disrupted consolidation of new memories in paradigms such as inhibitory avoidance (Riekkinen et al. 1995; Miranda and Bermudez-Rattoni 2007) or familiarization with a novel gustatory stimulus (Gutierrez et al. 2003). It has also been shown that cholinergic projections from the nucleus basalis to the cortex are required for post-training amygdalar modulation of memory storage processes in an inhibitory avoidance task (Power et al. 2002). Consistent with such findings, ACh levels in the cortex have been reported to be enhanced after a spatial discrimination (Toumane et al. 1988) and an operant conditioning (Orsetti et al. 1996). Such increases were also observed in the hippocampus, but persisted longer in the cortex (prefrontal and parietal). Additionally, muscarinic receptors contribute to memory formation, principally through postsynaptic receptors. Thus, taste-aversion initial memory formation was abolished by injections of pirenzepine (a post-synaptic M1 and M3 receptors antagonist) but not AFDX 116 (a pre-synaptic M2 receptor antagonist) (Ramirez-Lugo et al. 2003). Present results also agree with findings demonstrating that M1 receptor knockout mice had pronounced consolidation deficits in the absence of acquisition deficits (Anagnostaras et al. 2003). To address the issue of how the specific cellular effects of ACh within cortical structures could underlie the role of ACh in the encoding of new memories, it has been proposed that ACh increases the strength of afferent input relative to feedback (via muscarinic presynaptic inhibition of excitatory feedback synapses). ACh can also activate intrinsic mechanisms for persistent spiking of individual cortical neurons, which could provide a mechanism for maintenance of information both for short-term memory and encoding of information into long-term memory (Hasselmo 2006).

The effective site of action of the scopolamine injection in the PL confirms the importance of this cortical area in ODT. The PL cortex has reciprocal connections to olfactory bulbs (Neafsey et al. 1986) and piriform cortex (Datiche and Cattarelli 1996), and it is activated after learning the ODT task (Tronel and Sara 2002). Other studies indicate that NMDA receptors in the PL region are also important in the early stages of ODT memory consolidation, reporting a pattern of results much similar to the present findings. The NMDA antagonist APV injected in the PL immediately after training (as opposed to 2 h) disrupted the retention and slowed down the relearning of the task, both tested 48 h after training (Tronel and Sara 2003). There are also consistent observations as to the involvement of the noradrenergic system in ODT memory consolidation. The blockade of β -adrenergic receptors in the PL 2 h after training (but not 5 min) induced a profound amnesia assessed 48 h later (Tronel et al. 2004). Together, previous data and present results suggest that different neurochemical mechanisms may subservise different ODT memory phases. Accordingly, glutamatergic and cholinergic systems may contribute to the initial stages of memory formation, whereas noradrenaline may have a delayed role in a late phase of ODT long-term memory consolidation.

One of the most remarkable interactions between neurotransmitter systems is the inter-related activity between ACh and glutamate to regulate neural plasticity. Plasticity in the visual, somatosensory, and auditory sensory cortices requires engagement of muscarinic receptors (Delacour et al. 1990; Kirkwood et al. 1999; Miasnikov et al. 2001). Muscarinic receptors may mediate cortical plasticity via glutamate receptors, activating second messenger systems (Cox et al. 1994), G protein-mediated events in the post-synaptic cell related to memory formation (Aramakis

et al. 1997). Therefore, it is tempting to suggest that these two neurotransmitter systems may act cooperatively in the PL cortex to regulate early ODT memory formation, initiating intracellular events related to plastic changes. A comparable interpretation has been proposed for the gustatory memory consolidation in the insular cortex (Miranda et al. 2003). There are also a number of studies stressing the synergistic interaction between cholinergic muscarinic and glutamatergic NMDA receptors in the modulation of some forms of learning and memory. Thus, blockade of cholinergic and glutamatergic systems induced drastic memory impairments, stronger than blockade of either system alone (Ohno and Watanabe 1996; Li et al. 1997; Hlinak and Krejci 1998; Monteiro Moreira et al. 2005). In this respect, it has been suggested that one of ACh's actions is to modulate hippocampal and cortical neurons, thereby reducing interference so that new associations can be formed from afferent inputs utilizing glutamate (Aigner 1995).

The involvement in odor-reward associative learning of cortical regions other than PL, hippocampal, and other subcortical structures has also been studied. A study using c-Fos immunoreaction showed significant post-training activation of orbital cortex and basolateral amygdala, but not central amygdala (Tronel and Sara 2002). These regions, along with prefrontal, piriform, and infralimbic cortices, are thought to act in concert to link sensory (olfactory) and emotional (reward) information (Ongur and Price 2000). However, the two latter cortical regions did not show increases in post-training c-Fos expression (Tronel and Sara 2002). As for the hippocampal involvement in ODT, injections of an NMDA antagonist into the dorsal hippocampus had no effect on retention, consistently with the observation that hippocampal regions (CA1, CA3, DG) showed no learning-related c-Fos activity (Tronel and Sara 2002, 2003). In accordance with such evidence, we suggest that muscarinic blockade in orbitofrontal cortex or basolateral amygdala might disrupt ODT memory formation. Moreover, it would be interesting to study whether scopolamine applied in the lateral habenula might affect retention or retrieval, as it showed strong activation after ODT retrieval (Tronel and Sara 2002).

In conclusion, the current research indicates that muscarinic receptors may play an important role in the regulation of early stages of ODT memory formation in the PL cortex. Such receptors seem to be essential for good consolidation during a precise time window; possibly from the initial phases of learning to several minutes after learning, but are not required 1 h after training to show a normal ODT performance 24 h later. Further knowledge is needed to ascertain interactions in the PL cortex between the muscarinic and other neurotransmitter receptors, such as NMDA, and the molecular events through which ACh modulates this odor-reward association. More data are also needed as to the effects of muscarinic blockade of other brain regions to determine the cholinergic circuit underlying the formation of ODT memory.

Materials and Methods

Experiment 1

Subjects

Sixty-seven male Wistar rats obtained from our laboratory breeding stock with a mean age of 94.39 d (SD = 6.14) and a mean weight of 436.29 g (SD = 39.33) at the beginning of the experiment were used. All rats were housed singly in 22 × 22 × 14-cm plastic-bottomed cages with sawdust bedding, kept under conditions of controlled temperature (20°C–23°C) and humidity (40%–70%), and maintained on a 12-h light–dark cycle (lights on at 8:00 a.m.). Experiments were performed during the light phase of the cycle. Rat-chow pellets (Panlab S.L, A04) and water were pro-

vided ad libitum except during habituation, training, and testing sessions, when rats were submitted to a food restriction schedule (12 g/day, to maintain body weight at 85% of freely feeding weight). The animals were handled daily for ~10 min and restrained for 2 min to habituate them to the injection procedure. All of the procedures were carried out in compliance with the European Community Council Directive for care and use of laboratory animals (86/609/ECC) and with the Generalitat de Catalunya authorization (DOGC 2073 10/7/1995, DARP protocol number 3211).

Surgery

Animals were anesthetized and underwent stereotaxic implantation of chronic double-guide cannulae following procedures explained in detail elsewhere (Boix-Trelis et al. 2007). Each guide cannula comprised two 26-gauge metal tubes that were 1.2 mm apart, projecting 2.9 mm from the pedestal (Plastics One, Bilaney Consultants GMBH). The stereotaxic coordinates for the PL were: AP, +3.5 mm from bregma; ML, ±0.6 mm from midline; and DV, –2.9 mm from cranium surface (Paxinos and Watson 1997). Sterile dummy stylets (Plastics One) were placed into the cannulae to prevent occlusion. Each rat received buprenorphine (Buprex, Schering-Plough S.A.) to reduce post-surgical pain (s.c. 0.5 mg/kg). After surgery, rats were returned to home cages for 7 d before behavioral training (3 d for recovery, 3 d for food restriction, and 1 d for habituation). During the 7-d recovery period, rats were handled and weighed daily and the dummy stylets were changed every other day.

Microinfusion procedure

Immediately before ODT training, the rats were gently restrained while the dummy stylets were removed and replaced with a 33-gauge stainless-steel double injector (Plastics One) extending 1 mm below the cannula tips. The double injectors were connected by polyethylene tubing (Plastics One) to two 5- μ L syringes (Hamilton, Microliter Syringes) mounted in an infusion pump (11 Plus Syringe Pump, Harvard Apparatus Inc.). Scopolamine (Scopolamine Hydrobromide USP, Sigma-Aldrich) was dissolved in PBS (0.1 M at pH 7.4) in two different doses: 20 μ g/hemisphere (SCOP20 group) and 5 μ g/hemisphere (SCOP5 group). The rats in the control VEH group received vehicle (PBS) injections. The solutions were infused bilaterally in a volume of 0.5 μ L/hemisphere for 2 min. The injectors were left in place for 1 min after the infusion was complete to allow for diffusion.

Apparatus

The training apparatus and behavioral procedures are explained elsewhere (Quiroz-Padilla et al. 2007). The training box contained three sponges with a 3-cm diameter hole cut into the center, placed in glass slide holders of the same size. The food reinforcement used was a crispy chocolate rice breakfast cereal (Kellogg's) that was placed at the bottom of the opening in the sponge. Each sponge was impregnated with an odor by placing the essence on each of its corners. Odors used were vanilla (0.2 mL), orange (0.6 mL), and anise (0.3 mL) (Vahiné). All behavioral sessions were recorded by a video camera (Panasonic NV-RX22EG) connected to a monitor.

Behavioral procedures

Habituation sessions

Rats were submitted to three habituation sessions before surgery to familiarize them with the reinforcement and the training box, and they were food-deprived for 5 d before the first habituation session. In the habituation sessions, the rats were given free access to the reinforcement in a plastic bottomed cage (50 × 22 × 14 cm) until they consumed 10 pieces of cereal. The rats were then placed in the training box and allowed to explore it for 45 min on the first day, 30 min the second day, and 15 min the third day. Six days after surgery, rats were food-deprived again and submitted to an identical 15-min habituation period. The same day, rats were also adapted to a mock infusion protocol

(no solutions injected) in order to minimize any stress associated with the procedure.

Acquisition session

One day after the post-surgery habituation, rats received a bilateral intracerebral infusion of 20 μ g of scopolamine, 5 μ g of scopolamine, or PBS in the PL immediately before ODT training. Training was carried out in a single five-trial session, according to procedures previously described (Quiroz-Padilla et al. 2007). The trials were grouped into two blocks: Acq123 (when learning was in progress) and Acq45 (when learning was more stable and reached an asymptotic level) (Sara et al. 1999). The reinforcement was chocolate rice cereal placed at the bottom of the opening in the target sponge. The reinforcement was associated with the same odor across trials, and the target odor was randomly assigned to each rat in a counterbalanced way for all groups. The sponges with the nonreinforced odors did not contain food. Sponges were placed in any three of the four corners of the box, and the position of each odor within the box was changed for each trial according to a previously determined protocol.

The rats were placed in the training box, in the corner without a sponge, with their heads facing the wall. There was a 6-min limit for the rat to find and consume the reinforcement and the intertrial interval was 1 min. Latency before a correct response (nose-poking into the target sponge) and number of errors were scored. Two different errors were combined: errors of commission (nose-poking into a non-target sponge) and omissions (sniffing the target sponge not followed by nose-poking) (Tronel and Sara 2003).

Twenty-four hour test session

Twenty-four hours after training, rats were tested for retention and relearning ability using the same procedure as during training, except for the fact that the first test trial was not reinforced and there were four trials in total. The first trial served as a direct measure of memory of the previous training. Since the first trial was not reinforced, the second trial reflected resistance to extinction, which is considered an indirect measure of retention (Sara et al. 1999; Tronel and Sara 2003; Torras-Garcia et al. 2005). The last two trials were an index of the rats' relearning ability (Sara et al. 1999; Tronel and Sara 2003; Torras-Garcia et al. 2005). Latencies before correct responses and number of errors were also scored during this test.

Olfactory perception test

To rule out olfactory alterations due to the scopolamine infusions, an additional olfactory perception test was conducted at the end of the experiment (Wrenn et al. 2003; Quiroz-Padilla et al. 2006) on a sample of each group (SCOP20, $n = 10$; SCOP5, $n = 8$; and VEH, $n = 9$). Twenty-four hours before the olfactory test, rats were habituated to butter-flavored cookies (Brambly Hedge). The rats were then food restricted for 24 h prior to the infusion and the test. Immediately before the test, rats were infused with scopolamine (20 μ g or 5 μ g) or PBS. The test was conducted in clean rat cages (50 \times 22 \times 14 cm) and a piece of cookie was buried in one corner of the cage. The rat was then placed in the cage, and the latency to find the buried cookie and commence eating was timed.

Histology

Upon completion of the behavioral study, SCOP20, SCOP5, and VEH rats were deeply anesthetized with an overdose of sodium pentobarbital (Dolethal, 200 mg/kg; Vetoquinol S.A.). Previously, a subset of rats received a 0.5- μ l infusion of 5% thionin (Thionin acetate, Sigma-Aldrich) through each guide cannula. Rats were perfused transcardially with 0.9% saline followed by 10% formalin. The cannulae were carefully removed and brains postfixed in formalin for at least 24 h and then submerged in a 30% sucrose solution prior to sectioning. Coronal 40- μ m sections were cut on a cryostat (Shandon Cryotome FSE, Thermo Electron Corporation), mounted, and stained with Cresyl violet. The sections were examined to verify cannula placement by two independent observers under a light microscope (Olympus BX 41; Olympus Op-

tical CO, LTD). Microphotographs of the cannula placements were taken with a digital camera (Olympus DP70).

Data analysis

The analysis was carried out by means of a 3 \times 4 mixed analyses of variance (ANOVA; SPSS v14), in which the between-factor was Group (SCOP20, SCOP5, and VEH) and the within-factor was Block. The Block factor consisted of four measures: Acq123 (the average scores for the first three trials of the acquisition), Acq45 (the average scores for the last two trials of the acquisition), Retention (the average scores for the first two trials of the 24-h test) and Relearning (the average scores for the last two trials of the 24-h test). The dependent variables were Latencies and Errors. Corresponding contrasts were performed when necessary.

Regarding the olfactory test, an additional ANOVA analysis was applied considering Group (SCOP20, SCOP5, and VEH) as the independent variable, and Latency in finding the buried cookie as the dependent variable.

Experiment 2

Subjects

Seventy-five male Wistar rats obtained from our laboratory breeding stock with a mean age of 97.25 d (SD = 3.28) and a mean weight of 422.85 g (SD = 38.50) at the beginning of the experiment were used. The animals were housed and maintained under the same conditions described for Experiment 1.

Surgery

The surgical protocol and stereotaxic coordinates were identical to Experiment 1.

Microinfusion procedure

The microinfusion procedures were the same as in Experiment 1, but only a 20- μ g dose of scopolamine was administered to rats in the scopolamine groups. The rats in the control groups received PBS injections. SCOP-Immed and VEH-Immed rats were injected immediately after the last training trial, whereas SCOP-1h and VEH-1h rats received microinfusions 1 h after training. During the training-to-injection interval the rats were returned to their home cage.

Behavioral procedures

Habituation sessions

All behavioral procedures were similar to those described for Experiment 1. Rats were submitted to three habituation sessions before surgery and to a fourth one before ODT training.

Acquisition session

Training was carried out in the same way as Experiment 1, except for the fact that bilateral PL infusions were administered after the last training trial, at two different delays in separate groups (immediately or 1 h afterward).

Twenty-four hour test session

Twenty-four hours after training, all rats were tested for retention and relearning ability as in the first experiment.

Histology

The histological procedures and the criteria applied were the same as in Experiment 1.

Data analysis

Similarly to Experiment 1, the main analyses of the acquisition data were carried out by means of 4 \times 4 mixed ANOVA, with the independent variable Group (SCOP-Immed, VEH-Immed, SCOP-1h, and VEH-1h) and the dependent variables Latencies and Errors. Regarding the Block within-factor, two blocks of trials were considered in both the acquisition (Acq123 and Acq45) and the 24 h test (Retention and Relearning). Corresponding between- and within-group contrasts were also planned.

Acknowledgments

This research was supported by funds provided by Generalitat de Catalunya (SGR2005-00551, A.C.M.: 2005FI 00655, 2006FIC 00200) and by the Ministerio de Educación y Ciencia (SEJ2005-02518). We thank Gerald-Patrick Fannon for revising the manuscript. Some of these data were presented at the Eight Conference on the Neurobiology of Learning and Memory (Irvine, USA; March 2006).

References

- Aigner, T.G. 1995. Pharmacology of memory: Cholinergic-glutamatergic interactions. *Curr. Opin. Neurobiol.* **5**: 155–160.
- Anagnostaras, S.G., Murphy, G.G., Hamilton, S.E., Mitchell, S.L., Rahnema, N.P., Nathanson, N.M., and Silva, A.J. 2003. Selective cognitive dysfunction in acetylcholine M1 muscarinic receptor mutant mice. *Nat. Neurosci.* **6**: 51–58.
- Aramakis, V.B., Bandrowski, A.E., and Ashe, J.H. 1997. Activation of muscarinic receptors modulates NMDA receptor-mediated responses in auditory cortex. *Exp. Brain Res.* **113**: 484–496.
- Boix-Trelis, N., Vale-Martínez, A., Guillazo-Blanch, G., and Martí-Nicolóvius, M. 2007. Muscarinic cholinergic receptor blockade in the rat prefrontal cortex impairs the social transmission of food preference. *Neurobiol. Learn. Mem.* **87**: 659–668.
- Broersen, L.M., Heinsbroek, R.P., de Bruin, J.P., Uylings, H.B., and Olivier, B. 1995. The role of the medial prefrontal cortex of rats in short-term memory functioning: Further support for involvement of cholinergic, rather than dopaminergic mechanisms. *Brain Res.* **674**: 221–229.
- Chudasama, Y., Dalley, J.W., Nathwani, F., Bouger, P., and Robbins, T.W. 2004. Cholinergic modulation of visual attention and working memory: Dissociable effects of basal forebrain 192-IgG-saporin lesions and intraprefrontal infusions of scopolamine. *Learn. Mem.* **11**: 78–86.
- Cox, C.L., Metherate, R., and Ashe, J.H. 1994. Modulation of cellular excitability in neocortex: Muscarinic receptor and second messenger-mediated actions of acetylcholine. *Synapse* **16**: 123–136.
- Dalley, J.W., Cardinal, R.N., and Robbins, T.W. 2004. Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: Neural and neurochemical substrates. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **28**: 771–784.
- Datiche, F. and Cattarelli, M. 1996. Reciprocal and topographic connections between the piriform and prefrontal cortices in the rat: A tracing study using the B subunit of the cholera toxin. *Brain Res. Bull.* **41**: 391–398.
- De Rosa, E. and Hasselmo, M.E. 2000. Muscarinic cholinergic neuromodulation reduces proactive interference between stored odor memories during associative learning in rats. *Behav. Neurosci.* **114**: 32–41.
- Delacour, J., Houcine, O., and Costa, J.C. 1990. Evidence for a cholinergic mechanism of “learned” changes in the responses of barrel field neurons of the awake and undrugged rat. *Neuroscience* **34**: 1–8.
- Dias, R. and Aggleton, J.P. 2000. Effects of selective excitotoxic prefrontal lesions on acquisition of nonmatching- and matching-to-place in the T-maze in the rat: Differential involvement of the prefrontal-infralimbic and anterior cingulate cortices in providing behavioural flexibility. *Eur. J. Neurosci.* **12**: 4457–4466.
- Doty, R.L., Bagla, R., Misra, R., Mueller, E., and Kerr, K.L. 2003. No influence of scopolamine hydrobromide on odor detection performance of rats. *Chem. Senses* **28**: 761–765.
- Fletcher, M.L. and Wilson, D.A. 2002. Experience modifies olfactory acuity: Acetylcholine-dependent learning decreases behavioral generalization between similar odorants. *J. Neurosci.* **22**: RC201.
- Gold, P.E. 2003. Acetylcholine modulation of neural systems involved in learning and memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* **80**: 194–210.
- Granon, S., Poucet, B., Thinus-Blanc, C., Changeux, J.P., and Vidal, C. 1995. Nicotinic and muscarinic receptors in the rat prefrontal cortex: Differential roles in working memory, response selection and effortful processing. *Psychopharmacology* **119**: 139–144.
- Gutiérrez, R., Tellez, L.A., and Bermudez-Rattoni, F. 2003. Blockade of cortical muscarinic but not NMDA receptors prevents a novel taste from becoming familiar. *Eur. J. Neurosci.* **17**: 1556–1562.
- Hasselmo, M.E. 2006. The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr. Opin. Neurobiol.* **16**: 710–715.
- Hlinak, Z. and Krejčí, I. 1998. Concurrent administration of subeffective doses of scopolamine and MK-801 produces a short-term amnesia for the elevated plus-maze in mice. *Behav. Brain Res.* **91**: 83–89.
- Hunter, A.J. and Murray, T.K. 1989. Cholinergic mechanisms in a simple test of olfactory learning in the rat. *Psychopharmacology* **99**: 270–275.
- Kirkwood, A., Rozas, C., Kirkwood, J., Perez, F., and Bear, M.F. 1999. Modulation of long-term synaptic depression in visual cortex by acetylcholine and norepinephrine. *J. Neurosci.* **19**: 1599–1609.
- Kublik, E. and Sara, S.J. 2002. Activity in medial frontal cortex during odour discrimination learning in the rat: Neuronal response to experimental cortex. *FENS Abstract 1*, A040.14.
- Li, H.B., Matsumoto, K., Tohda, M., Yamamoto, M., and Watanabe, H. 1997. NMDA antagonists potentiate scopolamine-induced amnesic effect. *Behav. Brain Res.* **83**: 225–228.
- Linster, C., Garcia, P.A., Hasselmo, M.E., and Baxter, M.G. 2001. Selective loss of cholinergic neurons projecting to the olfactory system increases perceptual generalization between similar, but not dissimilar, odorants. *Behav. Neurosci.* **115**: 826–833.
- Miasnikov, A.A., McLin III, D., and Weinberger, N.M. 2001. Muscarinic dependence of nucleus basalis induced conditioned receptive field plasticity. *Neuroreport* **12**: 1537–1542.
- Miranda, M.I. and Bermudez-Rattoni, F. 1999. Reversible inactivation of the nucleus basalis magnocellularis induces disruption of cortical acetylcholine release and acquisition, but not retrieval, of aversive memories. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **96**: 6478–6482.
- Miranda, M.I. and Bermudez-Rattoni, F. 2007. Cholinergic activity in the insular cortex is necessary for acquisition and consolidation of contextual memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* **87**: 343–351.
- Miranda, M.I., Ramirez-Lugo, L., and Bermudez-Rattoni, F. 2000. Cortical cholinergic activity is related to the novelty of the stimulus. *Brain Res.* **882**: 230–235.
- Miranda, M.I., Ferreira, G., Ramirez-Lugo, L., and Bermudez-Rattoni, F. 2003. Role of cholinergic system on the construction of memories: Taste memory encoding. *Neurobiol. Learn. Mem.* **80**: 211–222.
- Monteiro Moreira, K., Lima Ferreira, T., Vecchio Fornari, R., Perez Figueredo, L.Z., and Menezes Oliveira, M.G. 2005. Interaction between M1-muscarinic and glutamatergic NMDA receptors on an inhibitory avoidance task. *Brain Res. Bull.* **67**: 504–508.
- Neafsey, E.J., Hurlley-Gius, K.M., and Arvanitis, D. 1986. The topographical organization of neurons in the rat medial frontal, insular and olfactory cortex projecting to the solitary nucleus, olfactory bulb, periaqueductal gray and superior colliculus. *Brain Res.* **377**: 561–570.
- Ohno, M. and Watanabe, S. 1996. Interactive processing between glutamatergic and cholinergic systems involved in inhibitory avoidance learning of rats. *Eur. J. Pharmacol.* **312**: 145–147.
- Ongur, D. and Price, J.L. 2000. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb. Cortex* **10**: 206–219.
- Orsetti, M., Casamenti, F., and Pepeu, G. 1996. Enhanced acetylcholine release in the hippocampus and cortex during acquisition of an operant behavior. *Brain Res.* **724**: 89–96.
- Paxinos, G. and Watson, C. 1997. The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier Academic Press, Amsterdam, The Netherlands.
- Power, A.E., Thal, L.J., and McGaugh, J.L. 2002. Lesions of the nucleus basalis magnocellularis induced by 192 IgG-saporin block memory enhancement with posttraining norepinephrine in the basolateral amygdala. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **99**: 2315–2319.
- Power, A.E., Vazdarjanova, A., and McGaugh, J.L. 2003. Muscarinic cholinergic influences in memory consolidation. *Neurobiol. Learn. Mem.* **80**: 178–193.
- Quirarte, G.L., Cruz-Morales, S.E., Cepeda, A., Garcia-Montañez, M., Roldán-Roldán, G., and Prado-Alcala, R.A. 1994. Effects of central muscarinic blockade on passive avoidance: Anterograde amnesia, state dependency, or both? *Behav. Neural Biol.* **62**: 15–20.
- Quiroz-Padilla, M.F., Guillazo-Blanch, G., Vale-Martínez, A., and Martí-Nicolóvius, M. 2006. Excitotoxic lesions of the parafascicular nucleus produce deficits in a socially transmitted food preference. *Neurobiol. Learn. Mem.* **86**: 256–263.
- Quiroz-Padilla, M.F., Guillazo-Blanch, G., Vale-Martínez, A., Torras-García, M., and Martí-Nicolóvius, M. 2007. Effects of parafascicular excitotoxic lesions on two-way active avoidance and odor discrimination. *Neurobiol. Learn. Mem.* **88**: 198–207.
- Ragozzino, M.E. 2000. The contribution of cholinergic and dopaminergic afferents in the rat prefrontal cortex to learning, memory and attention. *Psychobiology* **28**: 238–247.
- Ragozzino, M.E. and Kesner, R.P. 1998. The effects of muscarinic cholinergic receptor blockade in the rat anterior cingulate and Prefrontal/Infralimbic cortices on spatial working memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* **69**: 241–257.
- Ragozzino, M.E., Detrick, S., and Kesner, R.P. 1999. Involvement of the prefrontal-infralimbic areas of the rodent prefrontal cortex in behavioral flexibility for place and response learning. *J. Neurosci.* **19**: 4585–4594.
- Ragozzino, M.E., Kim, J., Hassert, D., Minniti, N., and Kiang, C. 2003. The contribution of the rat prefrontal-infralimbic areas to different forms of task switching. *Behav. Neurosci.* **117**: 1054–1065.

- Ramirez-Lugo, L., Miranda, M.I., Escobar, M.L., Espinosa, E., and Bermudez-Rattoni, F. 2003. The role of cortical cholinergic pre- and post-synaptic receptors in taste memory formation. *Neurobiol. Learn. Mem.* **79**: 184–193.
- Ravel, N., Elaagouby, A., and Gervais, R. 1994. Scopolamine injection into the olfactory bulb impairs short-term olfactory memory in rats. *Behav. Neurosci.* **108**: 317–324.
- Riekkinen Jr., P., Kuitunen, J., and Riekkinen, M. 1995. Effects of scopolamine infusions into the anterior and posterior cingulate on passive avoidance and water maze navigation. *Brain Res.* **685**: 46–54.
- Robbins, T.W. 2005. Chemistry of the mind: Neurochemical modulation of prefrontal cortical function. *J. Comp. Neurol.* **493**: 140–146.
- Robbins, T.W., Granon, S., Muir, J.L., Durantou, F., Harrison, A., and Everitt, B.J. 1998. Neural systems underlying arousal and attention. Implications for drug abuse. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **846**: 222–237.
- Roman, F.S., Simonetto, I., and Soumireu-Mourat, B. 1993. Learning and memory of odor-reward association: Selective impairment following horizontal diagonal band lesions. *Behav. Neurosci.* **107**: 72–81.
- Saar, D., Grossman, Y., and Barkai, E. 2001. Long-lasting cholinergic modulation underlies rule learning in rats. *J. Neurosci.* **21**: 1385–1392.
- Sara, S.J., Rouillet, P., and Przybylski, J. 1999. Consolidation of memory for odor-reward association: β -adrenergic receptor involvement in the late phase. *Learn. Mem.* **6**: 88–96.
- Toumane, A., Durkin, T., Marighetto, A., Galey, D., and Jaffard, R. 1988. Differential hippocampal and cortical cholinergic activation during the acquisition, retention, reversal and extinction of a spatial discrimination in an 8-arm radial maze by mice. *Behav. Brain Res.* **30**: 225–234.
- Torras-Garcia, M., Lelong, J., Tronel, S., and Sara, S.J. 2005. Reconsolidation after remembering an odor-reward association requires NMDA receptors. *Learn. Mem.* **12**: 18–22.
- Tronel, S. and Sara, S.J. 2002. Mapping of olfactory memory circuits: Region-specific c-fos activation after odor-reward associative learning or after its retrieval. *Learn. Mem.* **9**: 105–111.
- Tronel, S. and Sara, S.J. 2003. Blockade of NMDA receptors in prefrontal cortex induces an enduring amnesia for odor-reward associative learning. *J. Neurosci.* **23**: 5472–5476.
- Tronel, S., Feenstra, M.G., and Sara, S.J. 2004. Noradrenergic action in prefrontal cortex in the late stage of memory consolidation. *Learn. Mem.* **11**: 453–458.
- Vale-Martínez, A., Baxter, M.G., and Eichenbaum, H. 2002. Selective lesions of basal forebrain cholinergic neurons produce anterograde and retrograde deficits in a social transmission of food preference task in rats. *Eur. J. Neurosci.* **16**: 983–998.
- Wilson, D.A., Fletcher, M.L., and Sullivan, R.M. 2004. Acetylcholine and olfactory perceptual learning. *Learn. Mem.* **11**: 28–34.
- Wrenn, C.C., Harris, A.P., Saavedra, M.C., and Crawley, J.N. 2003. Social transmission of food preference in mice: Methodology and application to galanin-overexpressing transgenic mice. *Behav. Neurosci.* **117**: 21–31.

Received April 3, 2007; accepted in revised form July 9, 2007.

2. EXPERIMENT 3:

Carballo-Márquez A, Vale-Martínez A, Guillazo-Blanch G, Martí-Nicolovius M. (2009)

"Muscarinic Receptor Blockade in Ventral Hippocampus and Prelimbic Cortex Impairs Memory for Socially Transmitted Food Preference"

Hippocampus DOI: 10.1002/hipo.20530

2.1 INTRODUCCIÓ

Tal i com l'estudi anterior suggereix (Carballo-Marquez i col., 2007), sembla que l'ACh, a través dels seus receptors muscarínics, podria jugar un paper important en el procés de consolidació de la memòria. En aquest sentit, alguns estudis utilitzant manipulacions colinèrgiques d'algunes regions cerebrals realitzades després de l'aprenentatge, recolzen aquesta possible participació dels receptors muscarínics en la modulació de la consolidació de la memòria. D'aquesta manera, s'ha observat que el bloqueig dels receptors muscarínics de l'HPC és capaç de deteriorar la consolidació de diferents tasques aversives, com ara l'evitació passiva (Izquierdo i col., 1992) o l'evitació activa en laberint en T (Farr i col., 2000), i que la infusió d'escopolamina en altres regions corticals com el còrtex AC (Riekkinen i col., 1995) o el còrtex insular (Miranda i Bermúdez-Rattoni, 2007) també és capaç d'impedir la consolidació de la memòria d'una tasca d'evitació inhibidòria.

Tanmateix, tot i que els receptors muscarínics s'han vist involucrats en la formació de la memòria de diversos paradigmes d'aprenentatge, el seu paper en la consolidació de tasques hipocamp-dependents encara està per aclarir. Per una banda, un estudi recent ha demostrat que la infusió d'escopolamina en l'escorça perirínica després de l'aprenentatge facilita una tasca de reconeixement d'objectes, un model de memòria declarativa (Winters i col., 2006). Aquest treball concordaria amb la idea de que és necessari un nivell baix d'ACh per a que es dugui a terme la consolidació d'aquests tipus de tasques (Gais i Born, 2004; Hasselmo i McGaughy, 2004). D'altra banda, s'ha observat que la infusió d'escopolamina intra-hipocampal deteriora la consolidació de la por condicionada al context (Wallenstein i Vago, 2001), que també és considerada una tasca hipocamp-dependent. Aquesta controvèrsia pot ser explicada en base a possibles diferents efectes de l'ACh sobre diferents tasques d'aprenentatge, i en aquest sentit, a fi d'aclarir la contribució muscarínica en la consolidació de la memòria hipocamp-dependent, ens vam plantejar avaluar els efectes del bloqueig muscarínic sobre la TSPA, una tasca d'aprenentatge relacional basada en senyals olfactives que ha estat utilitzada àmpliament per a l'estudi de les interaccions hipocampo-corticals.

La TSPA és una tasca naturalista i de caire social de memòria olfactiva, hipocamp-dependent i no espacial, en la qual una rata observadora interacciona amb una altra rata demostradora que prèviament ha menjat un aliment aromatitzat (Galef i Wigmore, 1983). La TSPA requereix l'associació natural entre dos estímuls olfactoris durant la interacció social, l'aroma de l'aliment que ha consumit la rata demostradora amb un constituent del seu alè (Galef i col., 1988), expressant la seva memòria a través d'un augment de la preferència per l'aliment que ha consumit el demostrador en un

retest posterior (Galef i col., 1985) (veure apartat 3.2.1). Es considera que la TSPA és una tasca de memòria relacional o declarativa ja que reuneix varies característiques comunes a aquest tipus de memòria, com ara que la informació s'aprèn ràpidament, és perdurable en el temps i que implica l'expressió de la memòria en una situació d'elecció de menjar molt diferent al context social en que es produeix l'aprenentatge (Bunsey i Eichenbaum, 1995; Eichenbaum, 1999; 2000). A més, els subjectes observadors han de fer un ús flexible de la informació olfactiva ja que només un dels dos estímuls que han format l'associació durant l'adquisició (l'aroma de l'aliment) és present en el test de preferència per poder guiar el comportament del subjecte (Alvarez i col., 2001; Bunsey i Eichenbaum, 1995).

Diferents treballs de lesió han posat de manifest que diverses regions hipocampals i corticals participen en la formació de la memòria de la TSPA. D'aquesta manera, la lesió de l'HPCd (Winocur, 1990), les lesions que engloben l'HPCd i l'HPCv (Winocur i col., 2001) i les lesions que a més inclouen el SUB (Clark i col., 2002; Ross i Eichenbaum, 2006), produeixen una important amnesia retrògrada per la TSPA. El còrtex frontal també sembla ser rellevant per a la consolidació de la informació adquirida recentment quan el test de la TSPA es fa més difícil a l'afegir una tercera opció de resposta (Winocur i Moscovitch, 1999). A més, estudis recents han mostrat un augment en el marcatge de c-Fos en l'HPCv i en el còrtex PL (Smith i col., 2007) i en l'expressió de pCREB en l'HPCv (Countryman i col., 2005) després de l'adquisició i la retenció immediata de la TSPA. Pel que fa al paper de l'ACh en la modulació de la consolidació de la TSPA, un estudi de lesió colinèrgica selectiva del PB post-entrenament va mostrar un important efecte d'amnèsia retrògrada per la tasca en el test de preferència realitzat als 11 i als 15 dies post-lesió, indicant la rellevància del sistema colinèrgic per al procés de consolidació d'aquesta tasca (Vale-Martinez i col., 2002).

El present estudi pretén avaluar l'efecte del bloqueig dels receptors muscarínics de l'HPCv i del còrtex PL, dues regions fortament implicades en la TSPA, en la consolidació de la preferència alimentària. Per a dur-ho a terme, es va infundir escopolamina (20 µg/hemisferi) localment a l'HPCv i al còrtex PL immediatament després de la interacció social, i es va analitzar la memòria per la TSPA en un test a les 24 hores. Tant la dosi com l'interval del test es van seleccionar en base a estudis previs de tasques olfactives en les que s'observaven dèficits en l'aprenentatge i la memòria després de la infusió d'escopolamina (Boix-Trelis i col., 2007; Carballo-Marquez i col., 2007).

2.2 EXPERIMENT 3

2.2.1 Objectius i Procediment

En aquest tercer experiment, vam avaluar els efectes de la infusió d'escopolamina al còrtex PL i a l'HPCv (20µg per hemisferi) realitzada immediatament després de la interacció social, sobre la memòria de la TSPA en un test de preferència 24 hores després.

Per dur a terme aquest experiment vam utilitzar una mostra final de 60 rates que vam distribuir de manera aleatòria en els següents grups experimentals:

GRUPS EXPERIMENTALS				
	PL-SCOP	HPCv-SCOP	PL-VEH	HPCv-VEH
Injecció	Escopolamina 20µg		Vehicle (PBS)	
Estructura	Còrtex PL	HPCv	Còrtex PL	HPCv
Mostra	n=13	n=16	n=15	n=16

Taula 27. Taula resum de la distribució de la mostra en els diferents grups experimentals en l'Experiment 3

Aquests subjectes experimentals, un cop habituats al menjar en pols, eren intervinguts estereotàxicament per a implantar-los de manera crònica una cànula guia bilateral en el còrtex PL, o bé dues cànules guia a l'HPCv de forma bilateral. Després d'una setmana de recuperació, se'ls rehabitua al menjar en pols, així com al procediment d'infusió intracerebral. El dia de la interacció de la TSPA, els subjectes observadors interaccionaven amb els subjectes demostradors que prèviament havien consumit l'aliment en pols aromatitzat, bé amb cacau (2.2%) o bé amb canyella (1%), durant 30 minuts. Immediatament després, s'immobilitzava els animals observadors i es duia a terme el procediment d'infusió intracerebral de la mateixa manera que es va realitzar en els experiments anteriors, a excepció dels models de la bomba d'infusió (Harvard Apparatus Pump, Model 11 Plus) i de les xeringues de precisió (SGE, Syringe Perfection de 10µl, Australia).

El test de retenció de la TSPA, que es realitzava 24 hores després, consistia a presentar al subjecte observador dos recipients de menjar en pols, un dels quals contenia el menjar amb el mateix aroma que havien consumit els subjectes demostradors (menjar entrenat), i l'altre un menjar amb un altre aroma desconegut (menjar no entrenat), i se'ls permetia accés lliure a ambdós aliments durant 45 minuts (Figura 3). Finalitzat el test, es calculava el percentatge de preferència pel menjar entrenat de la següent

manera: $(\text{consum de menjar entrenat} / \text{consum total}) \times 100$. La mesura del percentatge de preferència s'utilitza com a índex d'aprenentatge de la TSPA però es van tenir en compte d'altres variables que podrien haver afectat els resultats de la tasca. Així, es van enregistrar les interaccions socials i el test a les 24 hores amb una càmera de vídeo per a poder avaluar el comportament dels subjectes, i es van considerar variables rellevants el nombre de vegades que el subjecte observador ensumava el musell, el cos i la zona anogenital del subjecte demostrador. A més, per a avaluar possibles efectes en la conducta exploratòria dels animals o en la seva activitat locomotriu, es van analitzar el nombre de vegades que els observadors pujaven amb les potes davanteres sobre els recipients de menjar durant el test. Per controlar un possible efecte sobre la motivació per la ingesta, es va controlar el consum total del menjar (menjar entrenat + menjar no entrenat) en els diferents grups experimentals. Finalment, per tal d'avaluar una possible resposta neofòbica pel menjar aromatitzat es va comparar el consum total de menjar durant el test (aliment nou) amb el consum total de la última sessió d'habitució al menjar en pols (aliment familiar).

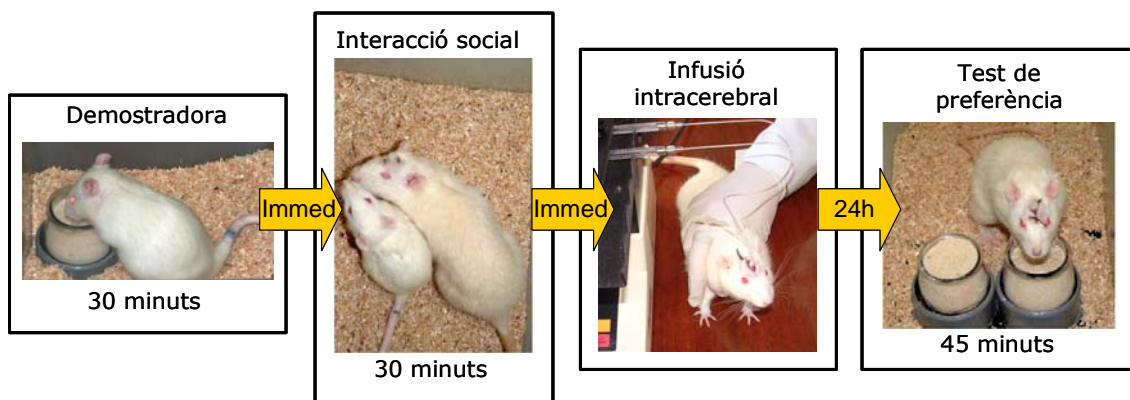


Figura 23. Resum de les etapes de la Transmissió Social de Preferència Alimentària de l'Experiment 3.

2.2.2 Resum dels Resultats

Els resultats principals que vam obtenir amb aquest tercer experiment van mostrar que:

- La injecció immediata post-entrenament d'escopolamina al còrtex PL va interrompre radicalment el procés de consolidació de la TSPA avaluada 24 hores després de la interacció social en el test de preferència alimentària.
- La injecció d'escopolamina a l'HPCv realitzada immediatament després de la interacció social va deteriorar la consolidació de la TSPA, però d'una manera

més lleu, ja que tot i que la seva preferència era significativament menor que la dels seus subjectes control, el bloqueig muscarínic no va impedir que hi hagués un cert nivell de preferència superior al nivell d'atzar (50%).

- D'altra banda, el bloqueig muscarínic en ambdues regions no va provocar cap efecte sobre els patrons de conducta durant la interacció social, ni sobre l'activitat locomotriu durant el test de preferència. Així mateix, no es va observar cap efecte sobre la motivació per la ingesta durant el test de preferència. Tot i que es va detectar una certa resposta neofòbica pel menjar aromatitzat, aquest efecte es va produir per igual en tots els grups experimentals.

Aquests resultats demostren que els receptors muscarínics del còrtex PL són crítics per a que es pugui dur a terme la consolidació de la TSPA, específicament en els estadis més inicials, i que els receptors muscarínics de l'HPCv podrien modular el procés de consolidació de la memòria d'aquesta tasca, però d'una manera menys rellevant, o fins i tot, més demorada. D'altra banda, les dades obtingudes no poden ésser explicades pels possibles efectes de l'escopolamina sobre altres variables, com el patró de conducta durant la interacció social, l'activitat locomotriu durant el test de preferència, la motivació per la ingesta o per canvis en les respostes neofòbiques.

Muscarinic Receptor Blockade in Ventral Hippocampus and Prelimbic Cortex Impairs Memory for Socially Transmitted Food Preference

Anna Carballo-Márquez, Anna Vale-Martínez,* Gemma Guillazo-Blanch,
and Margarita Martí-Nicolovius>

ABSTRACT: Acetylcholine is involved in learning and memory and, particularly, in olfactory tasks, but reports on its specific role in consolidation processes are somewhat controversial. The present experiment sought to determine the effects of blocking muscarinic cholinergic receptors in the ventral hippocampus (vHPC) and the prelimbic cortex (PLC) on the consolidation of social transmission of food preference, an odor-guided relational task that depends on such brain areas. Adult male Wistar rats were bilaterally infused with scopolamine (20 µg/site) immediately after social training and showed impairment, relative to vehicle-injected controls, in the expression of the task measured 24 h after learning. Results indicated that scopolamine in the PLC completely abolished memory, suggesting that muscarinic transmission in this cortical region is crucial for consolidation of recent socially acquired information. Muscarinic receptors in the vHPC contribute in some way to task consolidation, as the rats injected with scopolamine in the vHPC showed significantly lower trained food preference than control rats, but higher than both chance level and that of the PLC-injected rats. Behavioral measures such as social interaction, motivation to eat, neophobia, or exploration did not differ between rats infused with scopolamine or vehicle. Such data suggest a possible differential role of muscarinic receptors in the PLC and the vHPC in the initial consolidation of a naturalistic form of nonspatial relational memory. © 2008 Wiley-Liss, Inc.

KEY WORDS: acetylcholine; hippocampal formation; medial prefrontal cortex; relational memory consolidation; retrograde amnesia

INTRODUCTION

Extensive evidence suggests that the central cholinergic system represents a significant modulator of cognitive function (for a review, see Power et al., 2003), although the specific contribution of acetylcholine (ACh) to memory consolidation is not wholly specified. A number of studies show that cholinergic manipulations administered in different brain regions after learning influence memory and support a role for the muscarinic receptors (mRs) in the modulation of memory consolidation. Thus, blockade of mRs in the hippocampus impaired consolidation of

aversively motivated tasks, such as passive avoidance training (Izquierdo et al., 1992) and foot shock avoidance in a T-maze (Farr et al., 2000). Likewise, scopolamine in the cingulate (Riekkinen et al., 1995) or insular (Miranda and Bermudez-Rattoni, 2007) cortices disrupted consolidation of a memory trace in inhibitory avoidance. Muscarinic transmission also appears to be necessary for memory formation of appetitive tasks, as the early consolidation of a rapidly learned odor discrimination was disrupted with scopolamine in the prelimbic cortex (PLC) (Carballo-Marquez et al., 2007).

Although mRs have been reported as essential for memory formation in several learning paradigms, their involvement in the consolidation of hippocampus-sensitive tasks has been examined to a lesser degree, with studies offering contradictory results. On the one hand, recent research showed that scopolamine injected in the perirhinal cortex after learning facilitated a spontaneous object recognition task, an animal model of declarative memory (Winters et al., 2006). This would seem to agree with the suggestion of a facilitative role for low levels of cortical ACh in consolidation of this kind of tasks (Gais and Born, 2004; Hasselmo and McGaughy, 2004). On the other hand, intrahippocampal scopolamine impaired consolidation of contextual fear conditioning (Wallenstein and Vago, 2001), which is also considered as a hippocampal-dependent task. Such controversy may be explained on the basis of dissimilar effects of ACh in different brain regions and/or the use of different learning paradigms. Thus, in order to determine mRs contribution to consolidation of a hippocampal-dependent memory task, we analyzed the effects of scopolamine on the social transmission of food preference (STFP), an odor-guided relational learning task widely used to study hippocampal–neocortical interactions.

The STFP entails many features of relational or declarative memory in humans (Bunsey and Eichenbaum, 1995; Eichenbaum, 1999, 2000), as it is learned quickly by observer rats in a single one-trial social episode, it relies on flexible expression of a two-stimulus association (food odor–demonstrator's breath component odor) (Galef et al., 1988), and is dependent on the hippocampal formation (Bunsey and Eichenbaum, 1995; Alvarez et al., 2001, 2002). Research using lesion techniques has revealed that

Departament de Psicobiologia i Metodologia de les Ciències de la Salut, Institut de Neurociències, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Grant sponsor: Generalitat de Catalunya; Grant numbers: SGR2005-00551, ACM: 2006FIC 00200, 2007FIC 00589; Grant sponsor: Ministerio de Educación y Ciencia; Grant number: SEJ2005-02518.

*Correspondence to: Anna Vale-Martínez, Departament de Psicobiologia i Metodologia de les Ciències de la Salut, Institut de Neurociències, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

E-mail: Anna.Vale@uab.cat

Accepted for publication 1 October 2008

DOI 10.1002/hipo.20530

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

hippocampal and cortical regions participate in STFP memory storage. Thus, damage to the dorsal hippocampus (Winocur, 1990) and larger lesions affecting virtually all the dorsal and ventral hippocampus (vHPC) sparing the subiculum (Winocur et al., 2001) or affecting it (Clark et al., 2002; Ross and Eichenbaum, 2006) produced retrograde amnesia for a socially acquired food preference. Frontal cortex also appears to contribute to the consolidation of newly learned information, when the STFP memory test had increased demands (Winocur and Moscovitch, 1999). Additionally, recent studies have shown increases in *c-Fos* expression in the vHPC and the PLC (Smith et al., 2007) and in CREB phosphorylation in the vHPC (Countryman et al., 2005), following STFP acquisition and recent recall. As for the cholinergic substrate of STFP consolidation, there is only a description of retrograde memory deficits for a food preference, which were found after post-training specific cholinergic immunolesions in basal forebrain neurons projecting to cortex and hippocampus (Vale-Martinez et al., 2002).

The present study addresses whether mRs blockade in the vHPC and PLC, two brain regions involved in STFP, affects food preference consolidation. In particular, this experiment determines the effects of bilateral infusions of scopolamine (20 µg/site) administered immediately after training on the STFP expression evaluated 24 h after the social learning. Both the dosage and test time were selected from previous studies on olfactory tasks showing learning and memory deficits after scopolamine infusions (Boix-Trelis et al., 2007; Carballo-Marquez et al., 2007) (see Materials and Methods section).

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Eighty-eight Wistar rats, obtained from our laboratory breeding stock, (Prolabor, Charles River Laboratories, Arbresle, France) with a mean weight of 428.05 g [standard deviation (SD) = 37.86] and a mean age of 90.05 days (SD = 6.20) at the beginning of the experiment were used as observer subjects. An additional set of 44 Wistar male rats (mean age = 30.16 days, SD = 5.39; mean weight 125.13 g, SD = 41.88) at the beginning of the experiment, served as demonstrator subjects. Juvenile demonstrator rats were used in order to avoid fighting and favor social interaction (see also Alvarez et al., 2002; Vale-Martinez et al., 2002).

Throughout the experiment the subjects were housed singly in 22 × 22 × 14-cm plastic-bottomed cages with sawdust bedding, with the exception of the demonstrators that were placed in groups of four in 50 × 22 × 14-cm cages. All rats were maintained in a humidity and temperature-controlled environment on a 12-h light–dark cycle. Experiments were performed during the light phase. Rat-chow pellets (Scientific Animal Food & Engineering, Augy, France) and water were provided *ad libitum* except during habituation, training, and testing. In

such phases, the rats were submitted to a food restriction schedule (12 g/day for observers to maintain body weight at 85% of freely feeding weight, and 10 g/day for demonstrators). Every day the animals were weighed, handled for 10 min, and restrained for 2 min in order to habituate them to the injection procedure. All procedures were carried out in compliance with the European Community Council Directive for care and use of laboratory animals (86/609/ECC) and with the Generalitat de Catalunya authorization (DOGC 2,450 7/8/1,997, DARP protocol number 3,211).

Surgery

Animals were anesthetized and underwent stereotaxic bilateral implantation of chronic guide cannulae following procedures explained in detail elsewhere (Boix-Trelis et al., 2007). Each guide cannula comprised one 26-gauge metal tube projecting 2.9 mm from the pedestal for PLC and 7 mm for vHPC (Plastics One, Bilaney Consultants GmbH, Düsseldorf, Germany). The stereotaxic coordinates for the PLC were: AP, +3.5 mm from bregma; ML, ±0.6 mm from midline; and DV, −2.9 mm from cranium surface, and for the vHPC were: AP, −5.0 mm; ML, ±5.0 mm; and DV, −6.8 mm (Paxinos and Watson, 1997). Sterile dummy stylets (Plastics One) were placed into the cannulae to prevent occlusion. Each rat received buprenorphine (Buprex, Schering-Plough S.A., Madrid, Spain) to reduce postsurgical pain (*s.c.* 0.5 mg/kg). After surgery, rats were returned to home cages for 10 days (4 for recovery, 4 for food restriction, and 2 for rehabilitation to ground food) before behavioral training. During the 10-day recovery period, the dummy stylets were changed every other day.

Microinfusion Procedure

Two days prior to STFP training, observers were adapted to a mock infusion protocol (no solutions injected) in order to minimize any stress associated with the procedure. The following day, immediately after STFP training, the rats were gently restrained while the dummy stylets were removed and replaced with a 33-gauge stainless-steel injector (Plastics One) extending 1 mm below the cannula tips. The injectors were connected by polyethylene tubing (Plastics One) to two 10-µl syringes (SGE Analytical Science, Cromlab S.L. Barcelona, Spain) mounted on an infusion pump (11 Plus Syringe Pump, Harvard Apparatus, Holliston, MA). Scopolamine (Scopolamine Hydrobromide USP, Sigma–Aldrich Química S.A., Madrid, Spain) was dissolved in phosphate-buffered saline (PBS 0.1 M, pH 7.4) and a dose of 20 µg/hemisphere was administered to rats in the SCOP groups. The rats in the control VEH groups received vehicle (PBS) injections. The solutions were infused bilaterally in a volume of 0.5 µl/hemisphere for 2 min. The inner cannulae were left in place for 1 min after the infusion was complete to allow for diffusion. The concentration and volume of scopolamine were based on previous studies in which 20 µg of scopolamine in the PLC disrupted STFP acquisition (Boix-Trelis et al., 2007), and early memory formation of another naturalistic associative olfactory task (Carballo-Marquez et al.,

2007). In addition, a similar dose in the hippocampus also affected consolidation of contextual fear conditioning (Wallenstein and Vago, 2001).

Apparatus

All observers were habituated, trained, and tested in 50 × 22 × 14-cm plastic-bottomed cages with sawdust bedding. Habituation and testing were carried out using a feeding-tray placed in the animals' cages. The tray consisted of a black Plexiglas base (21 × 21 cm) with two adjacent plastic pots fixed onto the center of the base. The food was placed in two glass jars (130 ml) secured within each plastic pot. For the demonstrators, habituation, and training were carried out in 22 × 22 × 14-cm plastic cages in which they were allowed to eat from a glass jar mounted upon the center of a black Plexiglas base (21 × 10 cm).

Behavioral Procedure

Habituation to food jars

After 7 days of food restriction and prior to surgery, observers and demonstrators were habituated to powdered chow (Scientific Animal Food & Engineering) from glass jars to minimize neophobia, for 2 h on the first day, 1 h the second day, and 45 min the third day. The rats were presented with food cups in feeding trays containing ground, unflavored rat-chow. A similar procedure was repeated 7 days after surgery for the observers (two 45-min rehabilitation sessions). Subsequently, animals were food-restricted once again for 2 days before the training-testing sessions began.

STFP training and testing

STFP training and testing were conducted following procedures explained elsewhere (Boix-Trelis et al., 2007). Essentially, the task began when a demonstrator was allowed to eat food flavored with 2.2% cocoa (Oxfam Fairtrade, Gent, Belgium) or 1% cinnamon (Carmencita, Alicante, Spain) for 30 min. Following the 30-min period, a demonstrator that had just eaten flavored chow was placed into the observer's cage. The two rats were allowed to interact for 30 min. Immediately after this social interaction, observers received a bilateral intracerebral infusion of PBS (*v*HPC-VEH and PLC-VEH groups) or 20 µg of scopolamine (*v*HPC-SCOP and PLC-SCOP groups). All observers were tested 24 h after STFP training by placing two jars filled with odorized food and with water also available. A 24-h delay allows comparison with a previous study from our laboratory, showing that scopolamine infused prior to training in the PLC severely impaired STFP expression measured 24-h after learning (Boix-Trelis et al., 2007). An immediate test was not considered in the current experiment, because pilot data showed that rats had difficulty in swallowing the food after a recent scopolamine infusion. Moreover, in such a case, post-training scopolamine would have had direct proactive effects on an immediate test as scopolamine's half-life is 2.9 ± 1.2 h (Ali-Melkkilä et al., 1993). In the STFP test, one of the jars

contained the chow that was given to demonstrators (trained food) and the second jar contained a different scented chow (untrained food). The observers were allowed to eat for 45 min, after which both food jars were removed and weighed to determine the amount of food eaten from each. A preference score (Percentage of trained food) for the trained odor was calculated as follows: $100 \times (\text{weight of trained food eaten} / \text{weight of all food eaten})$.

Subjects' behavior during the social interaction and testing was recorded using a video camera (Panasonic RX22) connected to a monitor. We scored the number of times each observer sniffed the muzzle, body, or anogenital region of the demonstrator. A *sniff* was defined as close orientation (<2 cm) of the observer's muzzle toward the demonstrator (Wrenn et al., 2003). During the first 20 min of testing, the number of times the observer was on top of the jar with both forepaws was also scored (*Jar Climbs*).

Histology

Upon completion of the behavioral testing, the observers were deeply anesthetized with an overdose of sodium pentobarbital (Dolethal, Vetoquinol SA Madrid, Spain; 200 mg/kg i.p.). Rats were perfused transcardially with 0.9% saline followed by 10% formalin. The cannulae were carefully removed and brains were postfixed in 10% formalin for at least 24 h, and then submerged in a 30% sucrose solution and allowed to sink for cryoprotection. Coronal 40-µm sections were cut on a cryostat (Shandon Cryotome FSE, Thermo Electron Corporation, Waltham, MA), mounted, and stained with Cresyl violet. The sections were examined under a light microscope (Olympus BX 41; Olympus Optical CO, Tokyo, Japan) and microphotographs of the cannula placements were taken with a digital camera (Olympus DP70).

Data Analysis

To evaluate whether all animals had similar opportunities of learning (similar social interaction levels), we carried out an ANOVA analysis (SPSS v15.0 software, SPSS Iberica, Madrid, Spain), considering "Group" as the independent variable and the dependent variables were "Sniffs of Demonstrator's Muzzle," "Sniffs of Demonstrator's Body," and "Sniffs of Demonstrator's Anogenital Region." The main analysis of the dependent variable "Percentage of Trained Food" was performed by means of ANCOVA with the "Group" factor as independent variable (*v*HPC-SCOP, *v*HPC-VEH, PLC-SCOP, and PLC-VEH) and three covariates: "Sniffs of Demonstrator's Muzzle," "Sniffs of Demonstrator's Body," and "Sniffs of Demonstrator's Anogenital Region." In addition, a one-sample *t*-test against a constant (50) was used for each group to determine whether the percentage of trained food eaten was different from the chance level (50%).

ANOVA analyses were used to analyze "Total Food Eaten" and "Jar Climbs" that evaluated motivation to eat and explore, respectively. Additional mixed analyses of variance were carried out to analyze neophobia, with the dependent variables

“Regular Food” (mean g of food eaten during the last habituation session prior to training) and “New Food” (mean g of total food eaten, trained + untrained, during the test).

RESULTS

Histology

At the end of the experiment, all observers were subjected to histological verification of correct bilateral cannula placements. For the final PLC sample, we only considered rats with their cannula tips in the PLC within the area delimited by the anterior cingulate and infralimbic cortices and in which no tissue damage resulting from the rate or volume of the infusions was detected (Fig. 1A). Specifically the cannulae were located along different brain coordinates from 3.70 to 3.20 mm anterior to bregma (Fig. 1C) according to the stereotaxic atlas (Paxinos and Watson, 1997). For the final vHPC sample, we only considered rats without tissue damage and with their cannula tips bilaterally in the vHPC within the area delimited by CA3 and CA1 (Fig. 1B), and the cannulae were located from -4.52 to -5.20 mm posterior to bregma (Fig. 1D). Twenty-eight rats were excluded from behavioral data analyses, since their cannulae were incorrectly implanted ($n = 21$) or due to technical problems during the infusion ($n = 7$). Thus, the final sample was made up of 60 subjects distributed into the following groups: vHPC-SCOP ($n = 16$), vHPC-VEH ($n = 16$), PLC-SCOP ($n = 13$), and PLC-VEH ($n = 15$).

Behavioral Testing

Immediately after observers were exposed to demonstrators, they received bilateral scopolamine or PBS infusions and were tested for food preferences 24 h later. Although the analysis of the social interaction measures showed no statistically significant Group effects in any of the variables (muzzle: $F_{[3,59]} = 2.310$, $P = 0.086$; body: $F_{[3,59]} = 2.509$, $P = 0.068$; anogenital: $F_{[3,59]} = 2.713$, $P = 0.053$) (Fig. 2), we performed an ANCOVA analysis with the social interaction measures as covariates to control their possible effect on food preferences. Such an analysis revealed a significant main effect of the Group factor in Percentage of trained food eaten in the test, $F_{[3,53]} = 12.252$, $P < 0.0001$. Contrast analysis showed differences between SCOP and VEH groups for both PLC ($P < 0.0001$) and vHPC ($P = 0.006$) regions, and also between PLC-SCOP and vHPC-SCOP groups ($P = 0.01$) (Fig. 3). As expected, control rats performed above chance level (vHPC-VEH: $t_{[15]} = 14.579$, $P < 0.0001$; PLC-VEH: $t_{[14]} = 18.834$, $P < 0.0001$) demonstrating a good STFP memory, whereas the PLC-SCOP rats exhibited no preference for the trained food since it was similar to chance ($t_{[12]} = 0.716$, $P = 0.487$), confirming that scopolamine in the PLC abolished STFP memory formation. In contrast, although vHPC-SCOP performance was significantly poorer than vHPC-VEH, they performed above 50%

($t_{[15]} = 2.522$, $P = 0.023$), indicating some STFP consolidation.

The present experiment evaluated other critical variables for STFP including motor behavior, motivation to eat, and neophobic response. The analysis of the Jar Climbs performed in the test showed that all the groups investigated both food jars to a similar degree ($F_{[3,59]} = 0.271$, $P = 0.846$), indicating that scopolamine infusion did not affect exploration or motor activity (Fig. 4). No statistically significant differences between groups were observed when the total amount of food consumed during testing was measured ($F_{[3,59]} = 2.044$, $P = 0.118$), suggesting that scopolamine in either the PLC or vHPC does not affect motivation to consume food (Fig. 5). To determine whether or not scopolamine infusion produced changes in neophobia, we compared the amount of Regular Food eaten during the last postsurgery habituation (unodorized ground food) and the amount of New Food eaten during the test (total odorized food, trained + untrained) (Table 1). Mixed ANOVA analysis showed a significant effect of Food ($F_{[1,56]} = 9.665$, $P = 0.003$) but no significant effects of Group ($F_{[3,56]} = 1.507$, $P = 0.223$) or Group \times Food interaction ($F_{[3,56]} = 0.712$, $P = 0.549$), demonstrating that although New Food produced a certain neophobic response, the pattern of consumption was similar for all groups, suggesting that scopolamine did not change the neophobic reactions.

To control for the specific site-effects of the scopolamine infusion on the preference for the trained food, we analyzed the performance of a group of rats with cannulae outside the PLC region, located unilaterally in the orbital and cingulate cortices ($n = 8$). Such rats demonstrated no statistically significant differences with control rats ($P = 0.85$, $P = 1.00$). We could not analyze a group of rats infused in another hippocampal area other than vHPC due to the low number of subjects ($n = 2$).

DISCUSSION

The present results suggest that medial prefrontal ACh appears to be involved in the initial consolidation process of socially acquired preferences for scented food, a suitable model for relational or declarative memory. Immediate post-training intra-PLC infusions of 20 μg scopolamine disrupted the expression of memory measured 24 h after STFP learning. In contrast, infusions with the same parameters in the vHPC only impaired STFP to some extent. Although the SCOP-vHPC rats gave a poorer performance than control rats, they showed a preference superior to the chance level (50%) and to that of the SCOP-PLC rats, which would suggest that the cholinergic systems in the hippocampus and cortex may be differentially affected by administration of scopolamine.

Some performance factors need to be considered to discard noncognitive effects induced by scopolamine, such as the initial social interaction level, motivation to eat, limitation of motor

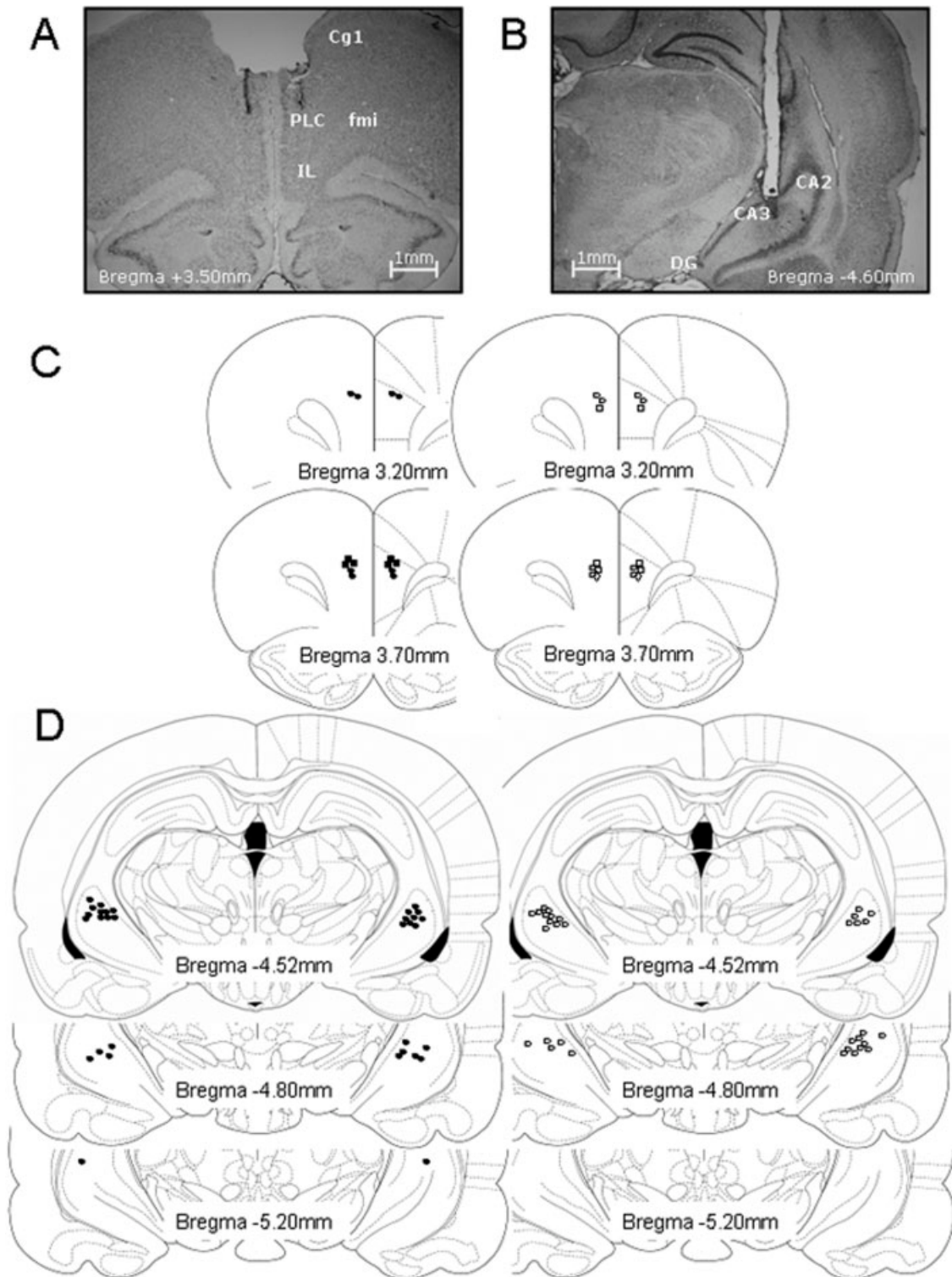


FIGURE 1. (A,B) Photomicrographs of Cresyl violet staining at the level of the PLC area (A) (AP, 3.50 mm anterior to bregma) and the vHPC area (B) (AP, -4.60 mm posterior to bregma) showing the cannula track and the micro-injector tip of a representative subject. (C,D) Micro-injector tip placements throughout the rostral-caudal extent of the PLC (C) and vHPC (D). Reprinted

with permission from Elsevier © 1997, Paxinos and Watson (1997). SCOP; ●: *n* = 1, ■: *n* = 3; VEH, ○: *n* = 1, ◇: *n* = 2, □: *n* = 3 [CA2, field CA2 of hippocampus; CA3, field CA3 of hippocampus; Cg1, cingulate cortex area 1; DG, dentate gyrus; fmi, forceps minor of the corpus callosum; IL, infralimbic cortex; PLC, prelimbic cortex].

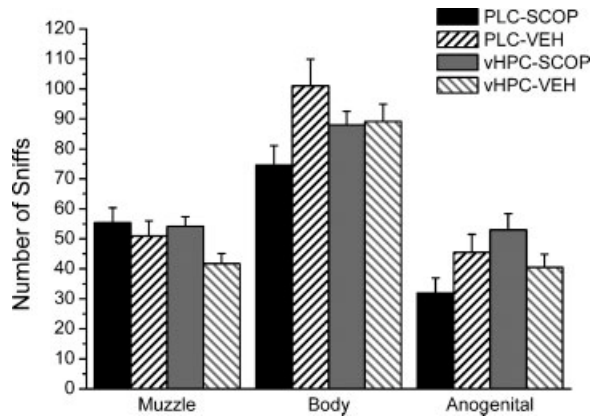


FIGURE 2. Means (\pm standard error of mean (SEM)) of behaviors scored during the interaction for each group. All groups showed similar performance for all behaviors scored, muzzle, body, and anogenital sniffs.

behavior, or changes in neophobic responses. As for social interaction measures, although, in general, PLC-SCOP rats engaged in less social behavior, this group did not significantly differ from the remaining groups in the number of sniffs to any part of the demonstrators' body and showed similar sniffing levels in the muzzle area, where the odorous stimuli are concentrated. Moreover, the ANCOVA analysis took these variables into account as covariates demonstrating a marked Group effect on the Percentage of trained food. The deficits in the STFP test do not seem to be related to reduction in the motivation to consume food, as there were no significant differences between groups in the total amount of food eaten (trained + untrained). Also, inappropriate exploration or motor behavior does not explain group differences in STFP, since all rats similarly climbed onto the food jars. The possibility that scopolamine may have produced an enhanced neophobic reaction (see

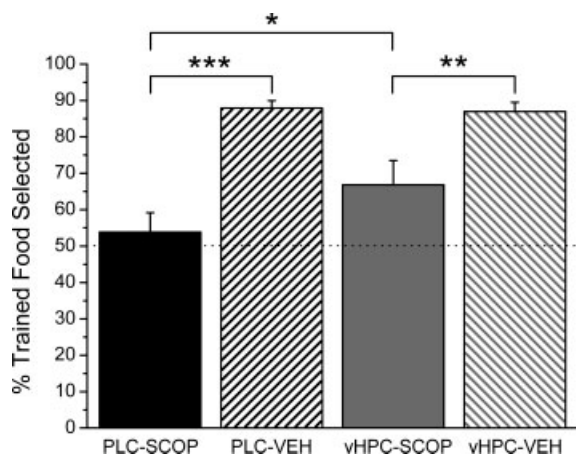


FIGURE 3. Percentage of trained food selected, expressed as the mean percentage (\pm SEM) of the total amount of food consumed in the STFP test. Rats in the SCOP groups showed less preference for the trained food regardless of brain region, in contrast to control VEH rats [*** $P < 0.0001$, ** $P < 0.01$]. vHPC-SCOP and PLC-SCOP groups also differed in their preference for trained food [$* = 0.01$].

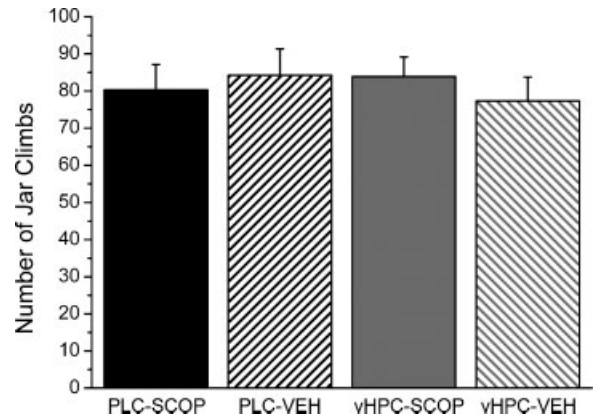


FIGURE 4. Number of Jar Climbs (\pm SEM) during the first 20 min of the STFP test. All groups showed similar performance.

Sienkiewicz-Jarosz et al., 2000) does not seem likely as SCOP and VEH rats consumed equivalent amounts of unodorized ground food during rehabilitation (Regular Food) and scent-odorized food during testing (New Food: trained + untrained). Finally, given that rats infused with scopolamine in the vicinity of the PLC did not show any deficits, the scopolamine effect on the STFP test seems to be specific.

Blocking mRs in the PLC Prevents Memory for Socially Transmitted Food Preferences

Muscarinic blockade in the PLC significantly disrupted the rats' ability to express a pretreatment acquired food preference. This observation is compatible with the existing literature, as the PLC is a component of the medial prefrontal cortex related to areas involved in the processing and consolidation of olfactory information, receiving inputs from the olfactory bulb (Neafsey et al., 1986) and the piriform cortex (Conde et al., 1995). Moreover, the PLC is also connected to regions contributing to STFP memory (Ross et al., 2005; Ross and Eichenbaum, 2006), including the orbitofrontal cortex (Beckstead, 1979) or the hippocampus proper and subiculum (reviewed in

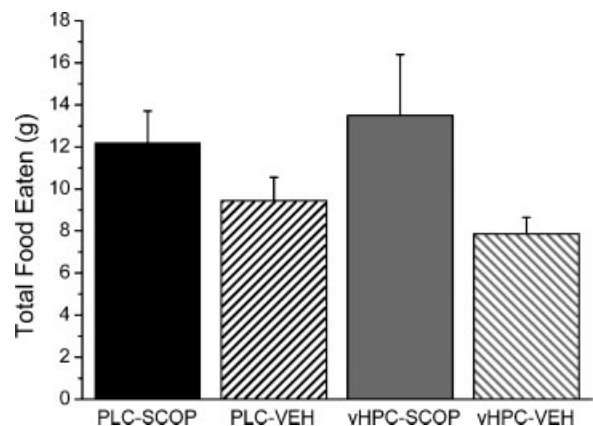


FIGURE 5. Mean (\pm SEM) amount of food eaten in the STFP test expressed in grams. All groups ate similar total amount of food (trained + untrained).

TABLE 1. *Regular and New Food Consumption for All Groups*

	Regular food	New food
PLC-SCOP	16.69 ± 8.43	12.2 ± 5.43
PLC-VEH	11.17 ± 3.95	9.44 ± 4.31
vHPC-SCOP	16.66 ± 9.53	13.49 ± 11.63
vHPC-VEH	14.65 ± 15.83	7.87 ± 3.16
Mean	14.76 ± 10.49	10.70 ± 7.25

Heidbreder and Groenewegen, 2003). In addition, present findings partially agree with data from a recent study by Smith et al. (2007) that examined the expression of *c-Fos* protein and demonstrated large PLC activation after initiation of STFP acquisition. Although the *c-Fos* measurement time point (1.5 h) was different to that of the scopolamine infusion in the present study, it has been shown that the peak scopolamine effect occurred within ~1 h (Sipos et al., 1999). It has also been shown that mRs of the PLC are critical for the acquisition of this form of olfactory relational memory (Boix-Trelis et al., 2007). In the latter study, however, scopolamine was injected before training, so it may be interpreted that the drug acted not only on acquisition, but also on the ongoing STFP consolidation, as scopolamine's half-life is 2.9 ± 1.2 h (Ali-Melkkila et al., 1993) and its effects on locomotor activity extend up to 5–6 h (Sipos et al., 1999). Interestingly, other studies also relate the PLC to the consolidation of another naturalistic olfactory task, thus indicating that this prefrontal region may be critical for memory formation of an odor-reward association (Tronel and Sara, 2002, 2003; Tronel et al., 2004), and showing muscarinic transmission to be essential for immediate consolidation (Carballo-Marquez et al., 2007).

Other prefrontal and further cortical regions, such as olfactory recipient areas including piriform, entorhinal, and orbitofrontal, may be important for STFP memory since they showed marked *c-Fos* expression as the training experience became more remote, extending into 21 days after learning (Ross and Eichenbaum, 2006; Smith et al., 2007). Another medial prefrontal area, the infralimbic cortex, has shown great activation following a 48-h recent recall STFP test (Smith et al., 2007). Such findings, together with the current results, suggest that the PLC may play a role in acquisition and STFP early consolidation, while the piriform, entorhinal, and orbitofrontal cortices may participate in storage or late consolidation, and the infralimbic and orbitofrontal regions seem to contribute to task retrieval.

Nevertheless, we cannot fully reject the possibility that mRs blockade may have interfered with another cognitive process such as memory retrieval. There is evidence suggesting an involvement of the medial prefrontal cortex in retrieval processes although it has been shown that, specifically, the PLC is not involved in recall using retrieval cues (Boujavit et al., 2003) and contributes to remote but not recent retrieval (Taka-

shima et al., 2006). In addition, since the effects of scopolamine can last up to a maximum of 6 h (Ali-Melkkila et al., 1993; Sipos et al., 1999), it is doubtful whether the retrieval of information in the STFP test was directly affected by the drug injected 24 h before. Moreover, there is evidence of the absence of proactive effects of scopolamine in retrieving a reference memory task when injected 6 h postlearning (Toumane and Durkin, 1993). Still, research on this issue, based on scopolamine injections when consolidation is complete (several hours or days after learning), is necessary to corroborate the role of PLC mRs in STFP consolidation and to elucidate whether they participate in STFP retrieval.

Does mRs Blockade in vHPC Disrupt Memory for Socially Transmitted Food Preferences As in the PLC?

The present experiment suggests that the blockade of mRs in the vHPC weakens memory formation of a socially transmitted food preference to a certain extent, even though the effects are not so marked as in the case of the PLC. Scopolamine in vHPC does not completely obliterate task consolidation, also suggesting a lesser effect than was found in the preceding hippocampal studies. Thus, recent immunostaining studies showed that the vHPC including CA3 and DG (Countryman et al., 2005; Smith et al., 2007) or ventral subiculum (Ross and Eichenbaum, 2006) is involved in the memory for recently acquired information in STFP. Such findings confirm lesion studies demonstrating that the hippocampus is a crucial structure for STFP consolidation (Winocur, 1990; Winocur et al., 2001; Clark et al., 2002; Ross and Eichenbaum, 2006) as hippocampal damaged rats displayed temporally graded amnesia, which is consistent with a body of evidence indicating that retrograde amnesia is commonly found after lesions of the hippocampus and related areas (for a review, see Squire et al., 2001).

Differences in the experimental design limit direct comparisons between studies, but different factors may account for the differences between the present and preceding lesion experiments. In the current study, the manipulation was restricted to a specific group of receptors in a precise area of the hippocampus, whereas the previous experiments had used extensive and nonselective lesions. Moreover, as such reports examined the effects of electrolytic, radiofrequency, or neurotoxic lesions, the hippocampus was never damaged immediately after the acquisition of food preference, so as to avoid the methodological problems associated with the effects of invasive brain surgery (Winocur, 1990). Hence, we cannot reject the possibility that scopolamine would cause greater STFP disruption if the infusions were administered in a larger hippocampal area, affecting the dorsal hippocampus, and/or some time after acquisition. In addition, as discussed in the preceding section, an interpretation based on scopolamine induced-retrieval deficits may not be fully discarded, as lesion studies suggest that declarative memory retrieval initially depends on the hippocampus (see Takashima et al., 2006). Nevertheless, the literature is not completely conclusive as scopolamine in the hippocampus disrupts

encoding, but not retrieval of a hippocampal-dependent spatial task (Rogers and Kesner, 2003).

The different outcome found between PLC and vHPC scopolamine infusions could reflect differences in pharmacodynamic or electrophysiological responses between these two brain areas. A possible example would be the differential time course of scopolamine due to the dissimilar density of mRs or cholinergic interneurons and principal cells in the hippocampus and neocortex (Van der Zee and Luiten, 1999). Moreover, a homologous functional role of ACh in the neocortex and the hippocampal region CA1, but not in CA3, has been reported (Gulledge and Kawaguchi, 2007). This is significant to understand differences in STFP consolidation as the scopolamine infusions in the vHPC were located principally in the CA3 region. A second, nonexclusive possibility is that ACh in both structures may have a differential role in STFP memory formation. In this respect, a previous study using 192 IgG saporin lesions of the basal forebrain that removed cholinergic projections to the hippocampus and neocortex, suggested that the integrity of the cholinergic hippocampal system seemed more necessary to consolidate information acquired at a relatively long delay (5 days) before surgery (Vale-Martinez et al., 2002). Thus, it can be hypothesized that the muscarinic transmission in the PLC may be involved in the acquisition (Boix-Trelis et al., 2007) and initial consolidation, whereas, in the vHPC, it may have a slightly more delayed role. If this was the case, our results would further support the existence of a cooperative relationship between the hippocampus and the PLC, two structures known to be directly connected and related to memory processes (for a review, see Degenetais et al., 2003). Third, the use of a single dose and volume of scopolamine in two brain regions that differ in terms of area might lead to misinterpretation of results. Thus, the lower effects observed in the vHPC may be related to a possible proportion of vHPC being unaffected by the drug, as this region is substantially larger than PLC. This limitation of the present design should be addressed with the test on STFP of a higher dose and volume of scopolamine. A further drawback of the current experiment, as mentioned in the above section, is the use of one time-point for the scopolamine injection. Investigation using different time points of scopolamine injections would be of interest in order to improve our understanding of STFP memory formation dynamics and interactions between the PLC and hippocampus.

The Role of ACh in Memory Consolidation

The present findings are consistent with those implicating ACh in the modulation of olfactory memories (see Wilson et al., 2004), confirming that the disruption of normal cholinergic function is able to interfere with olfactory associative memory, including STFP, as has already been shown in lesion (Roman et al., 1993; Linster et al., 2001; Vale-Martinez et al., 2002) and pharmacological studies (Ravel et al., 1994; De Rosa and Hasselmo, 2000). Although it is known that cholinergic activation via mRs is a critical component in the modulation of memory consolidation (Power et al., 2003; Carballo-

Marquez et al., 2007), the contribution of ACh pathways may not be analogous in the different memory systems. Some findings indicate that ACh is necessary for the consolidation of memory in tasks such as fear conditioning and inhibitory avoidance (Power et al., 2003), while others suggest that elevated levels of ACh disrupt declarative memory consolidation. It has been reported in human studies that increases in the cholinergic tone during slow-wave sleep (SWS) eliminated declarative memory formation (Gais and Born, 2004) and, accordingly, blocking cholinergic receptors after learning improved consolidation (Rasch et al., 2006). Similarly, in an animal model of declarative memory, a spontaneous object recognition test, post-training infusions of scopolamine in the perirhinal cortex significantly improved performance (Winters et al., 2006).

Such reports contrast with the present work showing consolidation deficits following cholinergic blockade, but some task differences should be taken into account. The nature of the paradigms is substantially contrasting as the object recognition task is based on visual discrimination, whereas STFP requires the expression of olfactory memory in a food selection test. It must also be noted that, although both tasks involve functions related to declarative memory, they may be testing different cognitive processes necessitated by this form of memory. Thus, object recognition judges the memory for the prior occurrence of a specific item whereas the STFP tests aspects more related to flexible expression of memory (Bunsey and Eichenbaum, 1995; Alvarez et al., 2001). Thus, in STFP the rats should make a flexible use of odor information as only one of the two stimuli that formed the association during learning (the food odor) is presented to guide subjects' eating behavior in the preference test. It also entails expression of memory in a food-choice situation that is noticeably different from the learning event, which occurred in a social context. In contrast, in the object recognition task, learning and testing are performed under the same context, a Y-shaped apparatus. Furthermore, the critical brain structures underlying both tasks are different, as spontaneous object recognition strongly depends on the perirhinal cortex (Winters et al., 2008) and STFP on the hippocampal formation and neocortical areas including prefrontal cortex (Alvarez et al., 2001, 2002; Boix-Trelis et al., 2007). Thus, depending on the nature of the memory task and the specific brain regions involved, different neurochemical mechanisms may mediate consolidation. Therefore, a low cholinergic tone may not have a pervasive function in consolidation and we can speculate that the initial consolidation of olfactory associative tasks and those entailing cognitive flexibility may require a high cholinergic tone, which may be unnecessary for memory formation of other declarative tasks.

The consolidation deficits found after scopolamine infusions in PLC and vHPC would not appear to be consistent with the functional framework proposed by Hasselmo (2006) in which low cholinergic activity, mainly during SWS or quiet waking, allows consolidation of newly acquired declarative memories, whereas high cholinergic activity supports the encoding of such information (Hasselmo, 1999). As discussed above, the specific

cognitive processes necessary for the tasks may explain this divergence, as most of the work supporting such a hypothesis is based on object recognition or spatial paradigms. In the present experiment, there is also the possibility that mRs blockade affected the encoding of information besides consolidation. It may then be hypothesized that scopolamine disrupted the encoding of the olfactory information and subsequent encoding into long-term memory by blocking mechanisms for persistent spiking of cortical and hippocampal neurons.

Current findings offer further insight into the participation of the cholinergic system in the STFP, indicating that the PLC and *v*HPC are involved in the consolidation systems of olfactory stimulus–stimulus associations, which has already been suggested by the similar pattern of Fos expression in both brain regions (Smith et al., 2007). The present results also insinuate that the critical contribution of mRs in STFP memory formation might be temporally different for the PLC and the *v*HPC. Nevertheless, studies aimed at determining the time window necessary for ACh to consolidate STFP memory (both in *v*HPC and PLC), using different scopolamine volume and/or dose, are required to further our understanding of STFP memory consolidation. In addition, the study of cellular and molecular mechanisms mediating memory formation would be necessary for a comprehensive analysis of the STFP consolidation process.

Acknowledgments

The authors thank Gerald-Patrick Fannon for revising the manuscript. Some of these data were presented at EBBS 39th Annual General Meeting (Trieste, Italy; September 2007) and at International Symposium on Learning, Memory and Cognitive Function (Valencia, Spain; February 2008).

REFERENCES

- Ali-Melkkila T, Kanto J, Iisalo E. 1993. Pharmacokinetics and related pharmacodynamics of anticholinergic drugs. *Acta Anaesthesiol Scand* 37:633–642.
- Alvarez P, Lipton PA, Melrose R, Eichenbaum H. 2001. Differential effects of damage within the hippocampal region on memory for a natural, nonspatial Odor–Odor Association. *Learn Mem* 8:79–86.
- Alvarez P, Wendelken L, Eichenbaum H. 2002. Hippocampal formation lesions impair performance in an odor–odor association task independently of spatial context. *Neurobiol Learn Mem* 78:470–476.
- Beckstead RM. 1979. Convergent prefrontal and nigral projections to the striatum of the rat. *Neurosci Lett* 12:59–64.
- Boix-Trelis N, Vale-Martinez A, Guillazo-Blanch G, Marti-Nicolovius M. 2007. Muscarinic cholinergic receptor blockade in the rat pre- limbic cortex impairs the social transmission of food preference. *Neurobiol Learn Mem* 87:659–668.
- Boujavit M, Bontempi B, Destradre C, Gisquet-Verrier P. 2003. Exposure to a retrieval cue in rats induces changes in regional brain glucose metabolism in the amygdala and other related brain structures. *Neurobiol Learn Mem* 79:57–71.
- Bunsey M, Eichenbaum H. 1995. Selective damage to the hippocampal region blocks long-term retention of a natural and nonspatial stimulus–stimulus association. *Hippocampus* 5:546–556.
- Carballo-Marquez A, Vale-Martinez A, Guillazo-Blanch G, Torras-Garcia M, Boix-Trelis N, Marti-Nicolovius M. 2007. Differential effects of muscarinic receptor blockade in pre- limbic cortex on acquisition and memory formation of an odor–reward task. *Learn Mem* 14:616–624.
- Clark RE, Broadbent NJ, Zola SM, Squire LR. 2002. Anterograde amnesia and temporally graded retrograde amnesia for a nonspatial memory task after lesions of hippocampus and subiculum. *J Neurosci* 22:4663–4669.
- Conde F, Maire-Lepoivre E, Audinat E, Crepel F. 1995. Afferent connections of the medial frontal cortex of the rat. II. Cortical and subcortical afferents. *J Comp Neurol* 352:567–593.
- Countryman RA, Orlovski JD, Brightwell JJ, Oskowitz AZ, Colombo PJ. 2005. CREB phosphorylation and c-Fos expression in the hippocampus of rats during acquisition and recall of a socially transmitted food preference. *Hippocampus* 15:56–67.
- De Rosa E, Hasselmo ME. 2000. Muscarinic cholinergic neuromodulation reduces proactive interference between stored odor memories during associative learning in rats. *Behav Neurosci* 114:32–41.
- Degenetais E, Thierry AM, Glowinski J, Gioanni Y. 2003. Synaptic influence of hippocampus on pyramidal cells of the rat prefrontal cortex: An in vivo intracellular recording study. *Cereb Cortex* 13:782–792.
- Eichenbaum H. 1999. The hippocampus and mechanisms of declarative memory. *Behav Brain Res* 103:123–133.
- Eichenbaum H. 2000. A cortical–hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci* 1:41–50.
- Farr SA, Flood JF, Morley JE. 2000. The effect of cholinergic, GABAergic, serotonergic, and glutamatergic receptor modulation on posttrial memory processing in the hippocampus. *Neurobiol Learn Mem* 73:150–167.
- Gais S, Born J. 2004. Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:2140–2144.
- Galef BG Jr, Mason JR, Preti G, Bean NJ. 1988. Carbon disulfide: A semiochemical mediating socially-induced diet choice in rats. *Physiol Behav* 42:119–124.
- Gulledge AT, Kawaguchi Y. 2007. Phasic cholinergic signaling in the hippocampus: Functional homology with the neocortex? *Hippocampus* 17:327–332.
- Hasselmo ME. 1999. Neuromodulation: Acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci* 3:351–359.
- Hasselmo ME. 2006. The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr Opin Neurobiol* 16:710–715.
- Hasselmo ME, McGaughy J. 2004. High acetylcholine levels set circuit dynamics for attention and encoding and low acetylcholine levels set dynamics for consolidation. *Prog Brain Res* 145:207–231.
- Heidbreder CA, Groenewegen HJ. 2003. The medial prefrontal cortex in the rat: Evidence for a dorso–ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neurosci Biobehav Rev* 27:555–579.
- Izquierdo I, da Cunha C, Rosat R, Jerusalinsky D, Ferreira MB, Medina JH. 1992. Neurotransmitter receptors involved in post-training memory processing by the amygdala, medial septum, and hippocampus of the rat. *Behav Neural Biol* 58:16–26.
- Linster C, Garcia PA, Hasselmo ME, Baxter MG. 2001. Selective loss of cholinergic neurons projecting to the olfactory system increases perceptual generalization between similar, but not dissimilar, odors. *Behav Neurosci* 115:826–833.
- Miranda MI, Bermudez-Rattoni F. 2007. Cholinergic activity in the insular cortex is necessary for acquisition and consolidation of contextual memory. *Neurobiol Learn Mem* 87:343–351.
- Neafsey EJ, Hurley-Gius KM, Arvanitis D. 1986. The topographical organization of neurons in the rat medial frontal, insular and olfactory cortex projecting to the solitary nucleus, olfactory bulb, periaqueductal gray and superior colliculus. *Brain Res* 377:561–570.

- Paxinos G, Watson C. 1997. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Amsterdam: Elsevier Academic Press.
- Power AE, Vazdarjanova A, McGaugh JL. 2003. Muscarinic cholinergic influences in memory consolidation. *Neurobiol Learn Mem* 80:178–193.
- Rasch BH, Born J, Gais S. 2006. Combined blockade of cholinergic receptors shifts the brain from stimulus encoding to memory consolidation. *J Cogn Neurosci* 18:793–802.
- Ravel N, Elaagouby A, Gervais R. 1994. Scopolamine injection into the olfactory bulb impairs short-term olfactory memory in rats. *Behav Neurosci* 108:317–324.
- Riekkinen P Jr, Kuitunen J, Riekkinen M. 1995. Effects of scopolamine infusions into the anterior and posterior cingulate on passive avoidance and water maze navigation. *Brain Res* 685:46–54.
- Rogers JL, Kesner RP. 2003. Cholinergic modulation of the hippocampus during encoding and retrieval. *Neurobiol Learn Mem* 80:332–342.
- Roman FS, Simonetto I, Soumireu-Mourat B. 1993. Learning and memory of odor-reward association: Selective impairment following horizontal diagonal band lesions. *Behav Neurosci* 107:72–81.
- Ross RS, Eichenbaum H. 2006. Dynamics of hippocampal and cortical activation during consolidation of a nonspatial memory. *J Neurosci* 26:4852–4859.
- Ross RS, McGaughy J, Eichenbaum H. 2005. Acetylcholine in the orbitofrontal cortex is necessary for the acquisition of a socially transmitted food preference. *Learn Mem* 12:302–306.
- Sienkiewicz-Jarosz H, Czlonkowska AI, Siemiakowski M, Maciejak P, Szyndler J, Plaznik A. 2000. The effects of physostigmine and cholinergic receptor ligands on novelty-induced neophobia. *J Neural Transm* 107:1403–1412.
- Sipos ML, Burchnell V, Galbicka G. 1999. Dose-response curves and time-course effects of selected anticholinergics on locomotor activity in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 147:250–256.
- Smith CA, Countryman RA, Sahuque LL, Colombo PJ. 2007. Time-courses of Fos expression in rat hippocampus and neocortex following acquisition and recall of a socially transmitted food preference. *Neurobiol Learn Mem* 88:65–74.
- Squire LR, Clark RE, Knowlton BJ. 2001. Retrograde amnesia. *Hippocampus* 11:50–55.
- Takashima A, Petersson KM, Rutter F, Tendolcar I, Jensen O, Zwarts MJ, McNaughton BL, Fernandez G. 2006. Declarative memory consolidation in humans: A prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:756–761.
- Toumane A, Durkin TP. 1993. Time gradient for post-test vulnerability to scopolamine-induced amnesia following the initial acquisition session of a spatial reference memory task in mice. *Behav Neural Biol* 60:139–151.
- Tronel S, Sara SJ. 2002. Mapping of olfactory memory circuits: Region-specific c-fos activation after odor-reward associative learning or after its retrieval. *Learn Mem* 9:105–111.
- Tronel S, Sara SJ. 2003. Blockade of NMDA receptors in prelimbic cortex induces an enduring amnesia for odor-reward associative learning. *J Neurosci* 23:5472–5476.
- Tronel S, Feenstra MG, Sara SJ. 2004. Noradrenergic action in prefrontal cortex in the late stage of memory consolidation. *Learn Mem* 11:453–458.
- Vale-Martinez A, Baxter MG, Eichenbaum H. 2002. Selective lesions of basal forebrain cholinergic neurons produce anterograde and retrograde deficits in a social transmission of food preference task in rats. *Eur J Neurosci* 16:983–998.
- Van der Zee EA, Luiten PG. 1999. Muscarinic acetylcholine receptors in the hippocampus, neocortex and amygdala: A review of immunocytochemical localization in relation to learning and memory. *Prog Neurobiol* 58:409–471.
- Wallenstein GV, Vago DR. 2001. Intrahippocampal scopolamine impairs both acquisition and consolidation of contextual fear conditioning. *Neurobiol Learn Mem* 75:245–252.
- Wilson DA, Fletcher ML, Sullivan RM. 2004. Acetylcholine and olfactory perceptual learning. *Learn Mem* 11:28–34.
- Winocur G. 1990. Anterograde and retrograde amnesia in rats with dorsal hippocampal or dorsomedial thalamic lesions. *Behav Brain Res* 38:145–154.
- Winocur G, Moscovitch M. 1999. Anterograde and retrograde amnesia after lesions to frontal cortex in rats. *J Neurosci* 19:9611–9617.
- Winocur G, McDonald RM, Moscovitch M. 2001. Anterograde and retrograde amnesia in rats with large hippocampal lesions. *Hippocampus* 11:18–26.
- Winters BD, Saksida LM, Bussey TJ. 2006. Paradoxical facilitation of object recognition memory after infusion of scopolamine into perirhinal cortex: Implications for cholinergic system function. *J Neurosci* 26:9520–9529.
- Winters BD, Saksida LM, Bussey TJ. 2008. Object recognition memory: Neurobiological mechanisms of encoding, consolidation and retrieval. *Neurosci Biobehav Rev* 32:1055–1070.
- Wrenn CC, Harris AP, Saavedra MC, Crawley JN. 2003. Social transmission of food preference in mice: Methodology and application to galanin-overexpressing transgenic mice. *Behav Neurosci* 117:21–31.

3. EXPERIMENT 4:

Carballo-Márquez A, Vale-Martínez A, Guillazo-Blanch G, Martí-Nicolovius M. (2008)

"Muscarinic Transmission in the Basolateral Amygdala is necessary for the acquisition of Socially Transmitted Food Preferences in Rats"

Neurobiology of Learning and Memory DOI:10.1016/j.nlm.2008.09.014

3.1 INTRODUCCIÓ

Els experiments anteriors han demostrat el paper clau dels receptors muscarínics del còrtex PL i de l'HPCv en el procés de consolidació de dues tasques de memòria olfactiva, una de discriminació simple (DSO), i una altra de memòria relacional (TSPA). Tanmateix, la literatura científica també proposa que l'ACh podria exercir un rol modulador en l'aprenentatge de la TSPA. En aquest sentit, estudis de lesió pre-entrenament i selectiva per a neurones colinèrgiques han demostrat un deteriorament important en el test de preferència de la TSPA degut a la lesió de l'NBM (Vale-Martínez i col., 2002), i del còrtex orbitofrontal (Ross i col., 2005). En aquests dos treballs, la disrupció colinèrgica produïa un dèficit en l'adquisició de la tasca probablement degut a la interrupció del procés d'associació d'estímuls necessari per a que es pugui dur a terme l'aprenentatge. A més, un altre estudi previ ha observat que el bloqueig dels receptors muscarínics del PL amb escopolamina realitzat pre-entrenament, també és capaç de deteriorar l'adquisició de la TSPA (Boix-Trelis i col., 2007).

D'altra banda, una regió que podria estar també implicada en l'aprenentatge de la TSPA podria ésser el nucli BL de l'amígdala. El nucli BL s'ha vist prèviament relacionat amb aprenentatges associatius olfactoris i gustatius (revisat a Wang i col., 2006), com per exemple en el condicionament aversiu al gust (Mickley i col., 2004; Reilly i Bornovalova, 2005; Rollins i col., 2001), en el qual la lesió o la manipulació farmacològica dificulta la seva adquisició (revisat a Miranda i col., 2003), en aprenentatges de preferència gustatòria (Ganaraja i Jeganathan, 1999; 2000; Gilbert i col., 2003; Touzani i col., 1997), i en l'aversion olfactiva potenciada pel gust (Ferry i col., 1999; Ferry i Di Scala, 2000; Hatfield i col., 1992; Sakai i Yamamoto, 2001). No obstant, la seva participació en la TSPA sembla controvertida ja que diferents estudis han observat resultats contradictoris. Wang i col. (2006), per una banda, van demostrar que la inactivació amb muscimol del nucli BL abans de l'entrenament de la TSPA deteriorava l'adquisició de la tasca, mentre que altres treballs van determinar que el nucli BL no participaria en la TSPA, mitjançant un estudi de lesió pre-entrenament, i un treball de marcatge de c-Fos (Burton i col., 2000; Smith i col., 2007).

Tenint en compte aquestes dades contradictòries sobre la implicació del nucli BL en la TSPA, i donat que aquest nucli rep importants inpus colinèrgics de l'NBM (Mesulam i col., 1983), en aquest quart treball ens vam plantejar estudiar el paper dels receptors muscarínics de l'amígdala BL en l'adquisició de la TSPA, avaluant els efectes de la infusió pre-entrenament d'escopolamina intra-BL (20µg per hemisferi).

3.2 **EXPERIMENT 4**

3.2.1 **Objectius i Procediment**

En aquest quart experiment, vam avaluar els efectes del bloqueig dels receptors muscarínics del nucli BL mitjançant la infusió pre-entrenament d'escopolamina (20µg) sobre l'adquisició de la preferència alimentària de la TSPA, així com sobre altres variables involucrades en la TSPA.

Per dur a terme aquest experiment vam utilitzar una mostra final de 26 subjectes que vam distribuir en els següent grups experimentals:

GRUPS EXPERIMENTALS		
	SCOP	VEH
Injecció	Escopolamina 20µg	Vehicle (PBS)
Mostra	n= 14	n= 12

Taula 28. Taula resum de la distribució de la mostra en els diferents grups experimentals en l'Experiment 4

Aquests subjectes experimentals, un cop habituats a consumir el menjar en pols eren intervinguts estereotàxicament per a implantar-los de manera crònica dues cànules guia en el nucli BL de l'amígdala, una en cada hemisferi. Després d'una setmana de recuperació, se'ls rehabilitava a ingerir el menjar en pols i se'ls habituava també al procediment d'infusió intracerebral. El dia de l'entrenament de la TSPA, immediatament abans d'iniciar-lo, es duia a terme la infusió intracerebral (PBS pel grup VEH, i 20µg d'escopolamina pel grup SCOP) seguint el mateix procediment que en l'estudi anterior. Immediatament després s'iniciava la interacció social de la TSPA, i 24 hores després es duia a terme el test de preferència alimentària de la mateixa manera que en l'experiment 3 (Figura 4). Així mateix, també es van tenir en compte les variables no cognitives contemplades en l'estudi anterior: nombre de vegades que els subjectes observadors ensumen el cos, el musell i la zona anogenital dels animals demostradors, l'activitat locomotriu durant el test, la motivació per la ingesta i la neofòbia.

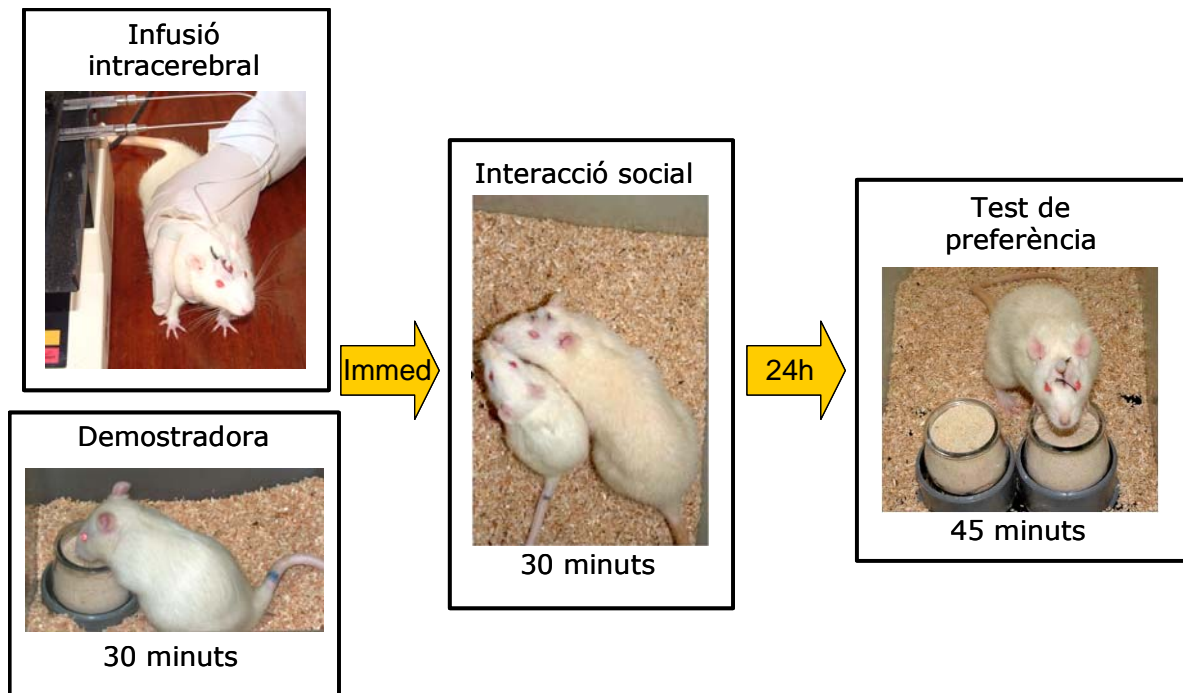


Figura 24. Resum de les etapes de la Transmissió Social de Preferència Alimentària de l'Experiment 4.

3.2.2 Resum dels Resultats

Els principals resultats obtinguts amb aquest quart experiment van mostrar que:

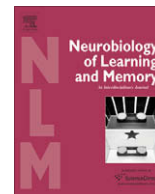
- El bloqueig muscarínic del nucli BL de l'amígdala realitzat immediatament abans d'iniciar l'entrenament (interacció social), va impedir l'adquisició de la tasca provocant una baixa preferència per l'aliment entrenat en el test de preferència a les 24 hores.
- La injecció d'escopolamina no va produir cap efecte sobre la conducta dels animals durant la interacció social, ni sobre la seva activitat locomotriu, la motivació per la ingesta o la neofòbia.

Així doncs, els resultats obtinguts amb aquest quart experiment mostren una implicació dels receptors muscarínics del nucli BL en l'adquisició de la TSPA i corroboren l'estudi de Wang i col. (2006), ratificant la participació del nucli BL en l'aprenentatge d'aquesta tasca. A més, els dèficits observats en el test de preferència semblen resultat d'un dèficit cognitiu, ja que la infusió d'escopolamina no va afectar altres variables que podrien haver emmascarat les dades observades. No obstant, no es pot descartar del tot una possible afectació de les primeres fases del procés de consolidació, donat que l'escopolamina seguiria activa en el nucli BL un cert temps després de finalitzar la interacció social.



Contents lists available at ScienceDirect

Neurobiology of Learning and Memory

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ynlme

Brief Report

Muscarinic transmission in the basolateral amygdala is necessary for the acquisition of socially transmitted food preferences in rats

Anna Carballo-Márquez, Anna Vale-Martínez*, Gemma Guillazo-Blanch, Margarita Martí-Nicolovius

Departament de Psicobiologia i Metodologia de les Ciències de la Salut, Institut de Neurociències, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 July 2008

Revised 26 September 2008

Accepted 27 September 2008

Available online xxx

Keywords:

Acetylcholine

Scopolamine

Olfactory learning

Relational learning

Amygdala

ABSTRACT

We examined the involvement of muscarinic receptors in the basolateral amygdala (BLA) in the social transmission of food preference (STFP) learning by assessing the effects of scopolamine (20 µg/side), injected prior to social training, on a 24-h food-choice test. Muscarinic receptor blockade in the BLA significantly impaired STFP, as shown by the rats' chance preference for the odorized trained food. The present results are consistent with the suggestion that intact cholinergic transmission in the BLA is necessary for acquisition and/or initial consolidation and provide evidence that BLA integrity is part of the underlying circuit of STFP learning.

© 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.

Social transmission of food preferences (STFP) is a naturalistic learning paradigm widely used in rodents to study nonspatial relational memory (Alvarez, Wendelken, & Eichenbaum, 2002). In the STFP, a subject (observer) associates two olfactory stimuli on the breath of a conspecific (demonstrator) that has recently eaten odorized food (Galef, Mason, Preti, & Bean, 1988), expressing its memory in a subsequent choice test through a substantial enhanced preference for whatever food was ingested by the demonstrator (Galef, Kennett, & Stein, 1985). There is substantial evidence that the integrity of several brain regions such as the hippocampus and related areas, the basal forebrain or the prefrontal cortex is necessary for a good STFP performance (for a review see Carballo-Marquez, Vale-Martinez, Guillazo-Blanch, & Martí-Nicolovius, 2008). A modulatory role for acetylcholine (ACh) in STFP learning has been proposed, since pre-training selective cholinergic damage of the nucleus basalis magnocellularis (NBM) or the orbitofrontal cortex (OFC) produces deficits in the expression of the task (Ross, McGaughy, & Eichenbaum, 2005; Vale-Martinez, Baxter, & Eichenbaum, 2002). Moreover, muscarinic receptor (mRs) blockade with scopolamine in another NBM cortical target area, the prelimbic cortex (PLC), also disrupts STFP acquisition (Boix-Trelis, Vale-Martinez, Guillazo-Blanch, & Martí-Nicolovius, 2007).

Another region also involved in STFP learning is the basolateral amygdala (BLA). The BLA participates in olfactory and taste associative learning (for a review see Wang, Fontanini, & Katz, 2006),

as shown, for example, in the conditioned taste aversion (CTA) paradigm (Reilly & Bornovaalova, 2005). Thus, lesions or pharmacological manipulations of the BLA severely impaired CTA acquisition (for a review see Miranda, Ferreira, Ramirez-Lugo, & Bermudez-Rattoni, 2003). However, its precise role in STFP acquisition still remains unclear. Wang et al. (2006) showed that BLA inactivation during STFP training abolished acquisition whereas other studies have failed to report STFP learning disruption after pre-training ibotenic lesions (Burton, Murphy, Qureshi, Sutton, & O'Keefe, 2000) and have found no c-fos activation following STFP acquisition (Smith, Countryman, Sahuque, & Colombo, 2007). As the BLA receives strong cholinergic inputs from the NBM (Mesulam, Mufson, Levey, & Wainer, 1983), in the present study we sought to elucidate the involvement of BLA mRs in STFP learning. In particular, this experiment determines the effects of bilateral injections of 20-µg scopolamine in the BLA, immediately before the social training with demonstrators, on a memory test 24 h later. The muscarinic transmission in BLA may make an essential contribution to the acquisition of this olfactory relational task since it relies on an odor-odor association (Galef et al., 1988) that may be influenced by BLA and ACh.

Forty-eight male Wistar rats (mean weight 440.45 g, SD 33.12; mean age 88.87 d, SD 3.58) were used as observer subjects. Sixteen juvenile male Wistar rats (mean weight 122.24 g, SD 21.21; mean age 31.5 d, SD 2.97) served as demonstrators. Young demonstrator rats were used in order to avoid fighting and to favor social interaction (see also Alvarez et al., 2002; Vale-Martinez et al., 2002).

All materials, procedures, drug dosage and timings were carried out in a similar way to previous work, where they are explained in

* Corresponding author. Fax: +34 93 581 2001.

E-mail address: Anna.Vale@uab.cat (A. Vale-Martínez).

detail (Boix-Trelis et al., 2007), and performed in compliance with the European Community Council Directive for care and use of laboratory animals (86/609/ECC) and with *Generalitat de Catalunya* authorization (DOGC 2450 7/8/1997, DARP protocol number 3211). Observers underwent stereotaxic bilateral implantation of chronic guide cannulae in the BLA (AP, -2.6 mm from bregma; ML, ± 4.9 mm from midline, and DV, -7.5 mm from cranium surface) (Paxinos & Watson, 1997). Prior to surgical procedures, the observers were habituated for 3 d to powdered chow from glass jars. Seven days after post-surgical recovery they were rehabilitated for 2 days and adapted to a mock infusion protocol (no solutions injected).

The behavioral task began when a demonstrator ate food with 2.2% cocoa (Oxfam Fairtrade, Belgium) or 1% cinnamon (Carmencita, Alicante, Spain) for 30 min. Before the 30-min period was complete, observers received a bilateral intracerebral infusion of PBS (VEH) or 20 μ g of scopolamine (SCOP) (volume 0.5 μ l/hemisphere for 2 min) in the BLA. The drug dosage was based on previous studies in which scopolamine in the PLC disrupted STFP acquisition (Boix-Trelis et al., 2007) and another olfactory associative task (Carballo-Marquez, Vale-Martinez, Guillazo-Blanch, Torras-Garcia, Boix-Trelis, & Marti-Nicolovius, 2007). Immediately after the infusion, a demonstrator that had just eaten flavored chow was placed into the observer's cage and the two rats were allowed to interact with no barriers for 30 min. To control for a potential social interaction performance or olfactory deficit, we scored the number of times each observer sniffed the muzzle, body or anogenital region of the demonstrator during the social training. All observers were tested 24 h after STFP training by placing two jars filled with odorized food, one containing the chow given to demonstrators (trained food) and the second jar a different scented chow (untrained food). The observers were allowed to eat for 45 min and a preference score for the trained food was calculated as follows: $100 \times (\text{weight of trained food eaten} / \text{weight of all food eaten})$. To determine whether scopolamine produced changes in neophobia, we compared the amount of regular food eaten during post-surgery habituation (unodorized ground food) and the amount of new food eaten during the test (total odorized food, trained + untrained). The number of times the observer was on top of the jar with both forepaws during the first 20 min of the test (*jar climbs*) was also scored to evaluate whether scopolamine produced changes in locomotor activity or exploration (Boix-Trelis et al., 2007).

After behavioral testing, observers' brains were sectioned at 40 μ m thickness on a cryostat (Shandom Cryotome FSE, Thermo Electron Corporation) and the sections were processed for acetylcholinesterase histochemistry, essentially as described elsewhere (Paxinos & Watson, 1997).

Rats having cannula tips in the dorsal region of BLA showing no tissue damage resulting from the rate or volume of the infusions were included in the final sample (Fig. 1), SCOP ($n = 14$) and VEH ($n = 12$). Incorrectly implanted cannulae (located in other amygdalar nuclei, $n = 19$) or the existence of technical problems during infusion ($n = 3$) were considered grounds for exclusion. Statistically significant between group differences with an ANOVA analysis were revealed in the preference for the trained food ($F_{(1,25)} = 16.062$, $p = 0.001$). Accordingly, SCOP rats showed a preference similar to chance level (50%) ($t_{(13)} = -0.252$, $p = 0.805$), whereas control rats performed above chance ($t_{(11)} = 10.742$, $p < 0.0001$) (Fig. 2). The analysis (ANOVA) of the variables scored during social interaction (Fig. 3A) showed no significant differences between SCOP and VEH groups in any of the measures (muzzle: $F_{(1,24)} = 1.816$, $p = 0.191$; body: $F_{(1,24)} = 1.349$, $p = 0.257$; anogenital: $F_{(1,24)} = 0.003$, $p = 0.957$). Nor were there any statistically significant between group differences observed in the total amount of food (trained + untrained) consumed during testing ($F_{(1,25)} = 0.013$, $p = 0.911$) (Fig. 3B). As for possible changes in neo-

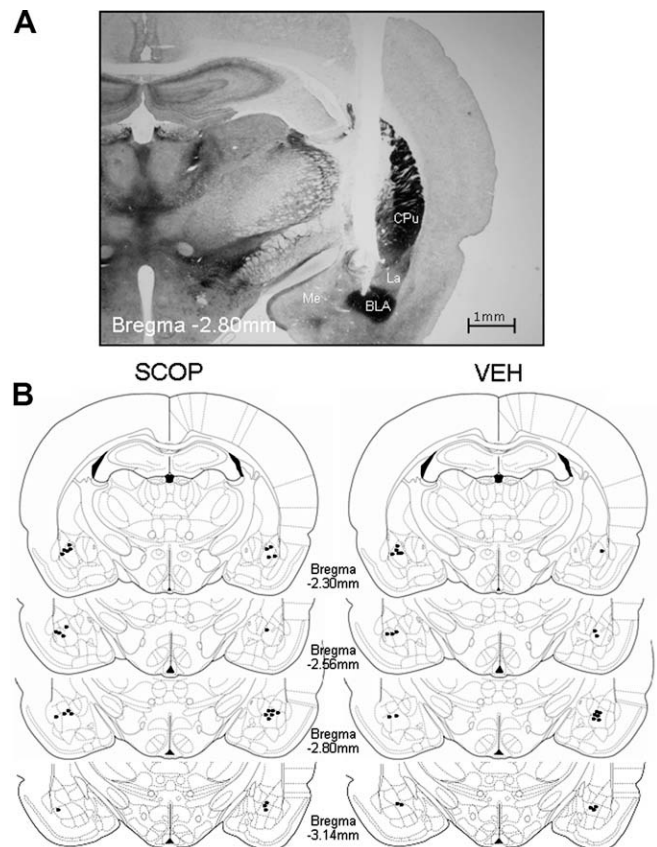


Fig. 1. (A) Photomicrograph of acetylcholinesterase staining at the level of the BLA area (AP, -2.80 mm posterior to bregma) showing the cannula track and the micro-injector tip of a representative subject. (B) Micro-injector tip placements throughout the rostral-caudal extent of the BLA in scopolamine- and vehicle-injected rats. The cannulae were located along different brain coordinates from -2.30 to -3.14 mm posterior to bregma according to the stereotaxic atlas. Reprinted with permission from Elsevier©1997, Paxinos and Watson (1997).

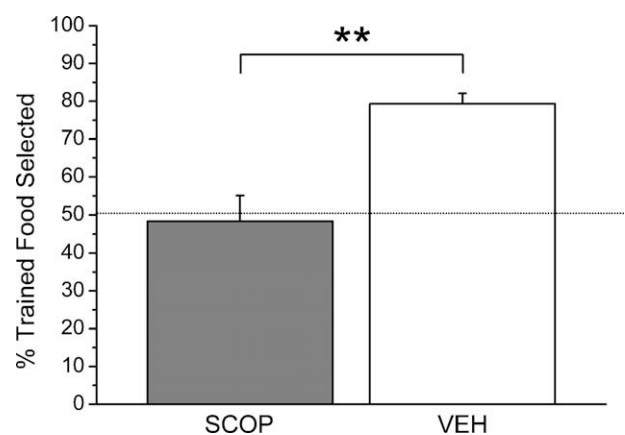


Fig. 2. Percentage of trained food selected, expressed as the mean percentage (\pm SEM) of the total amount of food consumed at the STFP test. Rats injected with scopolamine showed a lower preference for the trained food (similar to chance) than control rats (** $p = 0.001$).

phobia (Fig. 3B), a mixed ANOVA analysis showed no significant effect of food ($F_{(1,24)} = 0.967$, $p = 0.335$), group ($F_{(1,24)} = 0.016$, $p = 0.900$) or group \times food interaction ($F_{(1,24)} = 0.004$, $p = 0.950$). As for jar climbs, there were no statistically significant differences between groups ($F_{(1,25)} = 0.021$, $p = 0.886$).

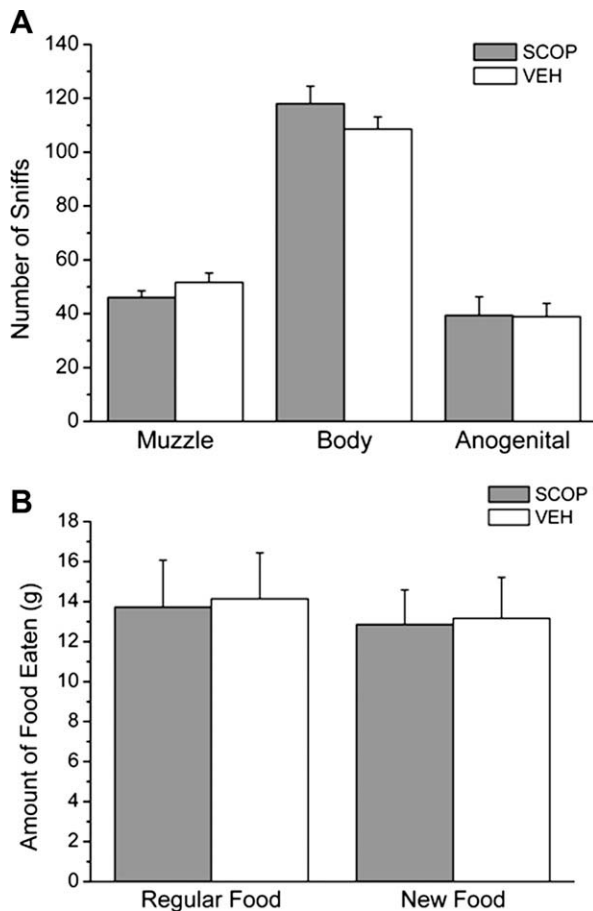


Fig. 3. (A) Means (\pm SEM) of behavior during the social interaction for each group. Rats receiving scopolamine and PBS injections showed similar performance in the measures scored: muzzle, body and anogenital sniffs. (B) Mean (\pm SEM) amount of food consumed during habituation (regular: unodorized) and the STFP test (new: total odorized food, trained + untrained) expressed in grams. Both SCOP and VEH rats ate similar total amount of regular and new food.

In the present research, the cholinergic mRs antagonist scopolamine was infused in the BLA immediately prior to STFP learning and impaired a memory test performed 24 h after social training. It is unlikely that the observed deficit in STFP is secondary to impairments in social interaction or olfaction as SCOP and VEH rats interacted to a similar degree. Neither can additional behavior such as motivation to eat (total amount of food eaten) or motor activity account for the impairment observed in the socially transmitted food preference. Thus, the current findings suggest that muscarinic transmission in the BLA is important for STFP learning.

The BLA disruption, and specifically mRs, may contribute to a learning deficit in STFP by preventing the critical association between biologically important cues (food odor and carbon disulfide). This is consistent with an earlier study showing that muscimol infusions in the BLA blocked STFP acquisition (Wang et al., 2006). This study suggested that the BLA may be involved in learning about relevant “encountered” stimuli, which in the case of STFP are odors transmitted without actively acquisitive behavior. Such a hypothesis, as discussed in the Wang et al. (2006) report, is compatible with a study showing that amygdala lesions prevented the acquisition of a passively-acquired relational cue preference, but not an actively-acquired relational task (Moses, Cole, & Ryan, 2005). Our results also agree with others indicating a role in the acquisition process of the mRs (Miranda et al., 2003), and specifically in the BLA (Barros, Pereira, Medina, & Izquierdo, 2002; Riekkinen, Riekkinen, & Sirvio, 1993). In this regard, it has been proposed that the cholinergic system has a main func-

tion in signaling the stimulus novelty, as shown in the CTA paradigm (Miranda et al., 2003). In addition, it has been suggested that BLA may also participate in novelty encoding, since disruptions of CTA following BLA damage appear to be a consequence of impairment of gustatory neophobia rather than an association formation deficit (Reilly & Bornoalova, 2005). Accordingly, it could be argued that the observed deficit in the STFP may be due to attenuated neophobia, causing a novel stimulus (untrained food) to be perceived as familiar and safe. However, neophobic responses were not affected in the present research, when we compared consumption of unodorized and odorized food. It is possible, then, that olfactory neophobia is not affected by BLA manipulations or that our measure of neophobia is not the most appropriate to evaluate deficits in stimulus novelty detection.

In addition to an effect of BLA mRs blockade on STFP acquisition, the possibility that STFP ongoing consolidation was disturbed by scopolamine would require consideration. There is evidence that activation of mRs in the BLA is critical for enhancement of memory storage, as rats injected post-training with the mRs agonist oxotremorine showed a stronger memory for a contextual fear conditioning task (see Power, 2004). Correspondingly, reduction of BLA cholinergic activation during consolidation, with post-training scopolamine injections, impaired task retention such as inhibitory avoidance or conditioned place preference (for references see Power, Vazdarjanova, & McGaugh, 2003). Therefore, in the current research, we cannot discard the possibility that mRs blockade in the BLA affected memory formation, particularly in the early consolidation stages.

An alternative explanation is that the impairment observed may be due to an effect of mRs blockade on other cognitive processes such as attention or retrieval. In relation to attention, although several reports suggest that the cholinergic NBM may have a central role, most of the studies used 192-IgG saporin, an immunotoxin that spares projections to the amygdala (for a review see Vale-Martinez et al., 2002). Moreover, although in the present experiment attentional processes were not specifically assessed, an attention deficit would not seem probable since the SCOP and VEH rats showed a similar interest in the demonstrators, as indicated by their social interaction. As for retrieval, the Wang et al. (2006) study reported that BLA inactivation during testing did not impair STFP and it has also been shown that mRs in the BLA are not involved in the retrieval of inhibitory avoidance (Barros, Mello e Souza, De David, Choi, Aguzzoli, & Madche, 2001). Hence, it is doubtful that, in the present experiment, the retrieval of information was affected by a scopolamine injection 24 h prior to the test, which is supported by the fact that the effects of scopolamine may last up to 4–6 h (Sipos, Burchnell, & Galbicka, 1999).

Our results stand in contrast to previous works on STFP using different approaches, as permanent lesions in the amygdala did not impair the task (Burton, Murphy, Qureshi, Sutton, & O’Keefe, 2000). However, this study presents some methodological aspects that may account for divergence in findings. Firstly, they used multiple trials with different flavors for each observer rat, which may have produced a certain latent inhibition, as discussed in the Wang et al. (2006) study. Secondly, their control rats learned poorly (roughly 60% of preference), as a possible consequence of the aforementioned repeated exposure to the odorous stimulus or the high odor concentration (e.g. 8% cocoa). Thirdly, they used a wire screen to separate demonstrators and observers, which was not included in our protocol. Additionally, a recent study examined expression of the immediate-early gene *c-fos* and showed no increased Fos immunoreactivity in any nuclei of the amygdala at any time point examined, including acquisition (Smith et al., 2007). A possible explanation for discrepancy would be that, although STFP learning may require the integrity of the amygdala, it might not involve enhancements in Fos activation in this region.

In conclusion, the current findings increase our understanding of the modulatory effect of the cholinergic system in STFP and support the hypothesis that mRs in the BLA are critical for learning and/or initially consolidating this naturalistic olfactory relational paradigm. Our study supports a role for the BLA as an important site for STFP, together with other NBM cholinergic targets, such as OFC and PLC, which have previously been shown as important regions in processing information for the correct expression of socially transmitted food preferences (Boix-Trelis et al., 2007; Ross et al., 2005).

Acknowledgments

This research was supported by the Generalitat de Catalunya (SGR2005-00551, ACM: 2006FIC 00200, 2007FIC 00589) and Ministerio de Educación y Ciencia (SEJ2005-02518). We thank Gerald-Patrick Fannon for revising the manuscript.

References

- Alvarez, P., Wendelken, L., & Eichenbaum, H. (2002). Hippocampal formation lesions impair performance in an odor-odor association task independently of spatial context. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78, 470–476.
- Barros, D. M., Mello e Souza, T., De David, T., Choi, H., Aguzzoli, A., Madche, C., et al. (2001). Simultaneous modulation of retrieval by dopaminergic D(1), beta-noradrenergic, serotonergic-1A and cholinergic muscarinic receptors in cortical structures of the rat. *Behavioural Brain Research*, 124, 1–7.
- Barros, D. M., Pereira, P., Medina, J. H., & Izquierdo, I. (2002). Modulation of working memory and of long- but not short-term memory by cholinergic mechanisms in the basolateral amygdala. *Behavioural Pharmacology*, 13, 163–167.
- Boix-Trelis, N., Vale-Martinez, A., Guillazo-Blanch, G., & Marti-Nicolovius, M. (2007). Muscarinic cholinergic receptor blockade in the rat prelimbic cortex impairs the social transmission of food preference. *Neurobiology of Learning and Memory*, 87, 659–668.
- Burton, S., Murphy, D., Qureshi, U., Sutton, P., & O'Keefe, J. (2000). Combined lesions of hippocampus and subiculum. Do not produce deficits in a nonspatial social olfactory memory task. *Journal of Neuroscience*, 20, 5468–5475.
- Carballo-Marquez, A., Vale-Martinez, A., Guillazo-Blanch, G., Torras-Garcia, M., Boix-Trelis, N., Marti-Nicolovius, M., et al. (2007). Differential effects of muscarinic receptor blockade in prelimbic cortex on acquisition and memory formation of an odor-reward task. *Learning & Memory*, 14, 616–624.
- Carballo-Marquez, A., Vale-Martinez, A., Guillazo-Blanch, G., & Marti-Nicolovius, M. (2008). Muscarinic receptor blockade in ventral hippocampus and prelimbic cortex impairs memory for socially transmitted food preference. *Hippocampus*, in press.
- Galef, B. G., Kennett, D. J., & Stein, M. (1985). Demonstrator influence on observer diet preference: Effects of simple exposure and the presence of a demonstrator. *Animal Learning & Behavior*, 13, 25–30.
- Galef, B. G., Jr., Mason, J. R., Preti, G., & Bean, N. J. (1988). Carbon disulfide: a semiochemical mediating socially-induced diet choice in rats. *Physiology & Behavior*, 42, 119–124.
- Mesulam, M. M., Mufson, E. J., Levey, A. I., & Wainer, B. H. (1983). Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 214, 170–197.
- Miranda, M. I., Ferreira, G., Ramirez-Lugo, L., & Bermudez-Rattoni, F. (2003). Role of cholinergic system on the construction of memories: taste memory encoding. *Neurobiology of Learning and Memory*, 80, 211–222.
- Moses, S. N., Cole, C., & Ryan, J. D. (2005). Relational memory for object identity and spatial location in rats with lesions of perirhinal cortex, amygdala and hippocampus. *Brain Research Bulletin*, 65, 501–512.
- Paxinos, G., & Watson, C. (1997). *The rat brain in stereotaxic coordinates* (3rd ed.). San Diego: Academic Press.
- Power, A. E. (2004). Muscarinic cholinergic contribution to memory consolidation: With attention to involvement of the basolateral amygdala. *Current Medicinal Chemistry*, 11, 987–996.
- Power, A. E., Vazdarjanova, A., & McGaugh, J. L. (2003). Muscarinic cholinergic influences in memory consolidation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 80, 178–193.
- Reilly, S., & Bornovalova, M. A. (2005). Conditioned taste aversion and amygdala lesions in the rat: a critical review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29, 1067–1088.
- Riekkinen, P., Jr., Riekkinen, M., & Sirvio, J. (1993). Cholinergic drugs regulate passive avoidance performance via the amygdala. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 267, 1484–1492.
- Ross, R. S., McGaughy, J., & Eichenbaum, H. (2005). Acetylcholine in the orbitofrontal cortex is necessary for the acquisition of a socially transmitted food preference. *Learning & Memory*, 12, 302–306.
- Sipos, M. L., Burchnell, V., & Galbicka, G. (1999). Dose-response curves and time-course effects of selected anticholinergics on locomotor activity in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 147, 250–256.
- Smith, C. A., Countryman, R. A., Sahuque, L. L., & Colombo, P. J. (2007). Time-courses of Fos expression in rat hippocampus and neocortex following acquisition and recall of a socially transmitted food preference. *Neurobiology of Learning and Memory*, 88, 65–74.
- Vale-Martinez, A., Baxter, M. G., & Eichenbaum, H. (2002). Selective lesions of basal forebrain cholinergic neurons produce anterograde and retrograde deficits in a social transmission of food preference task in rats. *European Journal of Neuroscience*, 16, 983–998.
- Wang, Y., Fontanini, A., & Katz, D. B. (2006). Temporary basolateral amygdala lesions disrupt acquisition of socially transmitted food preferences in rats. *Learning & Memory*, 13, 794–800.

DISCUSSIÓ

V. DISCUSSIÓ

L'objectiu principal de la present tesi doctoral ha estat investigar el substrat neural relacionat amb la memòria olfactiva i el paper específic de la transmissió muscarínica en aquestes regions sobre els processos d'aprenentatge i consolidació de la memòria. L'ACh ha estat àmpliament relacionada amb la memòria olfactiva, ja que diversos estudis han demostrat que la disrupció colinèrgica deteriora diferents tipus de paradigmes olfactivs (De Rosa i Hasselmo, 2000; Ferreira i col., 1999; Fletcher i Wilson, 2002; Hunter i Murray, 1989; Linster i col., 2001; Ravel i col., 1992; 1994; Saar i col., 2001; Vale-Martinez i col., 2002; Wilson i col., 2004) i que l'administració d'agonistes colinèrgics els potencia (Doty i col., 1999; Saar i col., 2001). A més, també s'ha observat que l'ACh modula l'activitat neuronal de les estructures olfactivs principals (Castillo i col., 1999; Elaagouby i Gervais, 1992; Elaagouby i col. 1991; Hasselmo i Barkai, 1995; Hasselmo i Bower, 1992; Linster i col., 1999; Nickell i Shipley, 1988; Ravel i col., 1990; Rosin i col., 1999; Saar i col., 2001). Per tal d'investigar la contribució dels receptors muscarínics en aquest context, es van seleccionar regions cerebrals implicades en processos cognitius que rebessin una forta projecció colinèrgica i que alhora estiguessin relacionades amb el processament olfactiv: el còrtex PL, l'HPCv i el nucli BL de l'amígdala.

LA TRANSMISSIÓ MUSCARÍNICA DEL CÒRTEX PRELÍMBIC I LA MEMÒRIA OLFACTIVA

Els resultats obtinguts en el primer treball (Experiment 1) van posar de manifest que el bloqueig pre-entrenament dels receptors muscarínics del còrtex PL, tot i no afectar l'adquisició d'una tasca simple de discriminació olfactiva (DSO), provocava un deteriorament de la retenció de la mateixa a les 24 hores. Així doncs, l'administració de dues dosis d'escopolamina (20µg i 5 µg) al còrtex PL immediatament abans d'iniciar la sessió d'adquisició de la DSO no va produir cap afectació de les latències enregistrades ni del nombre d'errors comesos durant l'entrenament, de manera que tots els grups experimentals van aprendre la tasca d'una forma similar. No obstant, els mateixos subjectes que havien rebut la infusió d'escopolamina pre-entrenament van mostrar un impediment en la retenció de la tasca a les 24 hores, ja que ambdós grups d'escopolamina van cometre un major nombre d'errors en els assaigs de retenció, i el grup de major dosi va mostrar també un dèficit en el reaprenentatge de la tasca. Per tal de descartar que aquest deteriorament no fos degut a una afectació de la sensibilitat olfactiva dels animals que havien rebut escopolamina, es va dur a terme un test de percepció olfactiva i no es va observar cap afectació de la capacitat olfactiva dels

subjectes. Aquesta manca d'afectació coincideix, a més, amb un estudi recent en què l'administració sistèmica de diferents dosis d'escopolamina no provocava cap alteració en la capacitat olfactiva dels animals (Doty i col., 2003).

D'altra banda, cal tenir en compte que durant l'entrenament els animals estaven sotmesos al bloqueig muscarínic, però no durant el retest a les 24 hores. Per aquest motiu es podria pensar que el dèficit observat en el retest podria estar relacionat amb un aprenentatge dependent-d'estat. Amb tot, hi ha estudis que demostren que l'administració d'escopolamina només és capaç de generar un fenomen d'aprenentatge dependent-d'estat quan es dona un sobre-reforçament en la tasca, o quan s'utilitzen grans dosis administrades sistèmicament (Quirarte i col., 1994). Donat que el nostre entrenament de DSO només contempla 5 assaigs (5 reforçaments), i que no s'han utilitzat altes dosis, l'aprenentatge dependent-d'estat no sembla l'explicació més plausible.

Finalment, el fet que l'administració d'escopolamina pre-entrenament en aquest primer experiment no deteriorés l'aprenentatge de la DSO concorda amb molts altres estudis en què el còrtex PL no s'ha vist necessari per a aprendre altres paradigmes de discriminació simple (Birrell i Brown, 2000; Brito i col., 1989; Brito i Brito, 1990; Chudasama i col., 2001; Delatour i Gisquet-Verrier, 1999; Granon i col., 1995; Li i Shao, 1998; Ragozzino, 2000; Ragozzino i col., 2002; 2003; Ragozzino i Kesner, 1998). A més, la majoria d'estudis que han analitzat l'efecte pre-entrenament del bloqueig muscarínic del còrtex PL ho han fet per estudiar el seu paper en altres funcions cognitives com la memòria de treball (Broersen i col., 1995; Chudasama i Muir, 1997; Chudasama i col., 2004; Granon i col., 1995; Ragozzino i Kesner, 1998) o els processos atencionals (Chudasama i col., 2004; Robbins i col., 1998; Williams i col., 1999). No obstant, l'escopolamina pre-adquisició no va impedir una bona execució de la DSO de manera que aquestes funcions no es veurien afectades pel bloqueig muscarínic en aquesta tasca ni podrien explicar el dèficit en la retenció a les 24 hores.

Així doncs, les dades provinents de l'experiment 1, semblaven indicar que la transmissió muscarínica del còrtex PL tot i no ésser crítica per a l'adquisició de la DSO, podria ésser necessària per a la seva consolidació. Tot i que l'escopolamina es va administrar pre-entrenament, s'ha observat que la seva vida mitjana és de 2.9 ± 1.2 hores (Ali-Melkkila i col., 1993), de manera que un cop finalitzada la sessió d'entrenament de la DSO l'escopolamina encara podria seguir activa en el còrtex PL durant un cert període de temps, intervenint així en les fases més primerenques del procés de consolidació de la DSO. Aquesta hipòtesi es va poder confirmar gràcies als resultats del segon treball (Experiment 2), en el qual el bloqueig dels receptors muscarínics del còrtex PL post-entrenament, amb la dosi que havia produït un major

efecte en l'experiment 1 (20µg), deteriorava la sessió de retenció de la tasca a les 24 hores. En aquest estudi, els subjectes que van rebre la infusió d'escopolamina just al finalitzar la sessió d'entrenament de la DSO van mostrar un fort impediment en la retenció tant per les latències de resposta com pel nombre d'errors (errors d'olor i omissions) al llarg de tota la sessió de retenció, incloent els assaigs de reaprenentatge. A més, aquests efectes del bloqueig muscarínic van resultar ésser temps-dependents, ja que la mateixa infusió d'escopolamina realitzada 1 hora després de finalitzar l'entrenament de la DSO no va provocar cap dèficit en la retenció ni en el reaprenentatge de la tasca. Així doncs, els resultats d'aquest segon experiment semblen corroborar la implicació dels receptors muscarínics del còrtex PL només en els estadis més inicials de la consolidació de la memòria de la DSO, i no en fases més tardanes.

D'altra banda, aquestes dades concorden amb estudis previs que implicaven el còrtex PL en la consolidació de la DSO. D'aquesta manera, un estudi de marcatge de c-Fos va mostrar un augment de més del 100% en l'expressió d'aquest gen en el còrtex PL 90 minuts després de l'adquisició de la DSO (Tronel i Sara, 2002), i un treball de registre electrofisiològic va enregistrar un augment significatiu en l'activitat neuronal del còrtex PL entre els assaigs de la DSO (Kublik i Sara, 2002). Així mateix, també s'han implicat els receptors NMDA del còrtex PL en la consolidació de la DSO, obtenint-se un patró de resultats molt similar al nostre, ja que la infusió de l'antagonista APV en el còrtex PL immediatament després de l'adquisició de la DSO, però no 2 hores després, deteriora la retenció i el reaprenentatge de la tasca (Tronel i Sara, 2003). Un altre sistema implicat en la consolidació de la DSO ha estat el noradrenèrgic, ja que el bloqueig dels receptors β -adrenèrgics del còrtex PL 2 hores després de l'entrenament, però no 5 minuts, produeix una important amnèsia per la tasca (Tronel i col., 2004). Tenint en compte aquests resultats i els nostres, sembla que els diferents sistemes de neurotransmissió del còrtex PL estarien implicats diferentment en el procés de consolidació de la memòria de la DSO, de manera que els sistemes glutamatèrgic i colinèrgic participarien en les fases més primerenques de la consolidació, i el sistema noradrenèrgic ho faria en estadis posteriors. Una de les interaccions neuroquímiques més remarcables és la interrelació entre l'activitat de l'ACh i del glutamat en la regulació de la plasticitat neural. En aquest sentit, s'ha observat que la transmissió muscarínica podria estar mitjançant la plasticitat cortical a través dels receptors pel glutamat, mitjançant l'activació de sistemes de segons missatgers (Cox i col., 1994) i mitjançant l'activació de proteïnes G de les cèl·lules postsinàptiques (Aramakis i col., 1997). Així doncs, sembla que aquests dos sistemes de neurotransmissió podrien estar cooperant en el còrtex PL per a que es pugui dur a terme el procés de consolidació de la DSO, de la mateixa manera que s'ha proposat en el còrtex insular per a la consolidació de la memòria gustatòria (Miranda i col., 2003). A més, nombrosos estudis han relacionat

aquests dos sistemes de neurotransmissió en la modulació d'algunes formes d'aprenentatge i memòria. En aquest context, s'ha demostrat que el bloqueig conjunt dels sistemes colinèrgic i glutamatèrgic produeix un major deteriorament en la memòria dels subjectes, que el bloqueig de cadascun d'aquests sistemes de neurotransmissió per separat, en tasques com l'evitació inhibidora (Monteiro Moreira i col., 2005; Ohno i Watanabe, 1996), el laberint radial de 8 braços (Li i col., 1997) o el laberint en creu elevat (Hlinak i Krejci, 1998;).

A aquests dos experiments, s'hi suma l'estudi dut a terme amb la TSPA, una altra tasca també de naturalesa associativa i olfactiva com la DSO, però de tipus relacional (Experiment 3). En aquest experiment es va constatar que la infusió d'escopolamina (20µg per hemisferi) al còrtex PL realitzada immediatament després de l'entrenament en la TSPA (la interacció social), deteriorava la retenció de la TSPA en el test de preferència alimentària a les 24 hores. L'aprenentatge de la TSPA s'expressa com un augment en la preferència per l'aliment que prèviament han consumit els demostradors (menjar entrenat) (Galef i col., 1985), no obstant, el dèficit observat en el nostre estudi podria haver estat influenciat per factors no cognitius inherents a la tasca. En aquest sentit, es va controlar que les interaccions socials no haguessin estat deficitàries en els animals que rebien l'escopolamina, de manera que es van comptabilitzar el nombre de vegades que els animals observadors ensumaven el musell, el cos i la zona anogenital dels subjectes demostradors, i es va observar que el nivell d'interacció social havia estat molt similar entre els subjectes dels diferents grups experimentals. D'altra banda, també es van comptabilitzar el nombre de vegades que els animals pujaven sobre els recipients de menjar durant el test de preferència per tal de descartar dèficits locomotrius. Així mateix, també es va analitzar el consum total de menjar durant aquest test (aliment entrenat + aliment no entrenat) entre grups per controlar una possible afectació de la motivació per la ingesta. Finalment, un altre factor que podria haver explicat el deteriorament observat en la preferència de les rates injectades amb escopolamina és un canvi en la neofòbia. En aquest sentit, el bloqueig muscarínic del còrtex PL podria haver disminuït la naturalesa neofòbica dels animals, i la manca de preferència pel menjar entrenat observada en el test podria haver estat deguda a una disminució de la por pel menjar desconegut (menjar no entrenat). Per aquest motiu es va comparar el consum total en el test (menjar entrenat + menjar no entrenat) amb el consum total de la última sessió d'habitució a menjar en pols, i tot i que es va detectar un cert efecte neofòbic (un menor consum en el test que en l'habitució) degut a que l'aliment no els era familiar, aquest efecte es va donar per igual en tots els grups, sense veure's disminuït en els subjectes que havien rebut escopolamina. A més, s'ha observat una relació contrària entre l'alliberació d'ACH i les respostes neofòbiques, ja que la fisostigmina, un inhibidor de l'acetilcolinesterasa,

incrementa l'ACh cerebral i produeix una acció antineofòbica (Sienkiewicz-Jarosz i col., 2000). Segons això, l'escopolamina, que disminueix la transmissió colinèrgica, hauria pogut augmentar la neofòbia, fent que els animals consumissin menys aliment amb aroma desconeguda, i augmentant la preferència pel menjar entrenat, cosa que no ha succeït. Per tant, tenint en compte la manca d'afectació de la interacció social, l'activitat locomotriu, la motivació per la ingesta i la neofòbia, els resultats obtinguts en aquest tercer experiment semblen ser deguts a un dèficit cognitiu i corroboren de nou la participació dels receptors muscarínics del còrtex PL en la consolidació de la memòria olfactiva, aquest cop de la TSPA.

Aquesta afectació de la TSPA concorda amb altres treballs que han relacionat diferents regions de l'escorça frontal amb aquesta tasca, com ara el dèficit observat després de la lesió per aspiració pre-entrenament de tota l'escorça frontal (Winocur i Moscovitch, 1999), de la lesió colinèrgica selectiva de l'escorça orbitofrontal (Ross i col., 2005), o pel mateix bloqueig muscarínic del còrtex PL realitzat pre-entrenament (Boix-Trelis i col., 2007). Tanmateix, en tots aquests treballs la manipulació sobre l'escorça frontal ha estat pre-entrenament de manera que és difícil de comparar amb els nostres resultats sobre la consolidació de la memòria. No obstant, en l'estudi de Boix-Trelis i col. (2007), l'escopolamina, tot i ésser administrada abans de la interacció social, se sap que arriba al seu efecte màxim al cap d'una hora aproximadament (Sipos i col., 1999) i que té una vida mitjana de $2.9h \pm 1.2h$ (Ali-Melkkila i col., 1993), de manera que a més d'afectar l'adquisició de la TSPA també podria haver seguit actuant sobre les primeres fases de la consolidació de la memòria, tal i com va succeir en el nostre primer treball (Experiment 1). A més, altres estudis post-entrenament han implicat regions frontals en la consolidació de la TSPA com ara un treball de lesió de tota l'escorça frontal després de la interacció social on es va mostrar un impediment de la consolidació de la tasca en un test als 11, 12 i 15 dies (Winocur i Moscovitch, 1999), o un estudi de marcatge del gen d'expressió immediata c-fos, en el que es va observar una major activació del còrtex orbitofrontal lateral i ventral, del còrtex PL i del còrtex IL a diferents intervals post-adquisició (Smith i col., 2007).

No obstant, donat el nostre disseny experimental no es pot descartar que el deteriorament observat en el test de preferència no pogués ésser degut a un efecte de l'escopolamina sobre la recuperació de la memòria, i no sobre la consolidació. De totes maneres, l'efecte de l'escopolamina pot perdurar un màxim de 6 hores (Ali-Melkkila i col., 1993), així que és poc probable que en el moment del test l'escopolamina injectada 24 hores abans hagués pogut exercir algun efecte. A més, un estudi de bloqueig muscarínic realitzat 6 hores després de l'entrenament, no va observar cap efecte proactiu de l'escopolamina sobre la recuperació d'una memòria de referència (Toumane i Durkin, 1993), i el còrtex PL no s'ha vist involucrat en la recuperació de la memòria

quan s'inclouen pistes (Boujabit i col., 2003) i se l'ha implicat més en la recuperació de la memòria remota que de la recent (Takashima i col., 2006).

Dels resultats d'aquests tres primers experiments, s'extreu una clara participació dels receptors muscarínics del còrtex PL en les fases més primerenques del procés de consolidació de la memòria olfactiva de dues tasques diferents, d'una tasca simple de discriminació com és la DSO per una banda, i d'una tasca social i relacional, com és la TSPA, per l'altra. Aquestes dades concorden amb la literatura existent que involucra el sistema colinèrgic en la modulació de tasques olfactives (veure Wilson i col., 2004), així com en el procés de consolidació de la memòria, sobretot a través dels seus receptors muscarínics (revisat a Power i col., 2003). D'altra banda, coincideixen també amb dades neuroanatòmiques que descriuen el còrtex PL com una regió que rep una important projecció colinèrgica des del PB i *inputs* olfactivs des del bulb olfactiv (Neafsey i col., 1986) i des del còrtex piriforme (Datiche i Cattarelli, 1996).

El fet que s'hagi demostrat que el còrtex PL participa en aquestes funcions, no implica que estigui actuant en solitari, sinó que sembla que formaria part d'un circuit neuronal més ampli. En aquest sentit, l'estudi de Tronel i Sara (2002) de marcatge de c-Fos 90 minuts després de l'adquisició de la DSO va mostrar una activitat neuronal augmentada en altres estructures corticals i subcorticals com el còrtex orbitofrontal i el nucli BL de l'amígdala, i de l'habènula lateral després de la recuperació de la tasca. Pel que fa a la TSPA, molts estudis han implicat la formació hipocampal en la consolidació de la tasca tant amb tècniques de lesió com amb tècniques de marcatge immunohistoquímic (Clark i col., 2002; Countryman i col., 2005b; Countryman i Gold, 2007; Ross i Eichenbaum, 2006; Smith i col., 2007; Winocur, 1990; Winocur i col., 2001). A més, altres àrees corticals, com el còrtex piriforme, l'escorça entorínica i el còrtex orbitofrontal, s'han vist implicades en l'emmagatzematge de la memòria olfactiva o en les fases més tardanes del procés de consolidació (Ross i Eichenbaum, 2006; Smith i col., 2007), i també el còrtex IL que estaria més implicat en la recuperació de la tasca (Smith i col., 2007). Així doncs, sembla que el còrtex PL treballaria de forma cooperativa amb aquestes regions cerebrals, intervenint en les fases més primerenques de la consolidació de la memòria olfactiva, juntament amb altres estructures com el nucli BL de l'amígdala o l'HPC. Mentre que altres regions corticals com les escorces piriforme, entorínica i orbitofrontal participarien en fases més tardanes de la consolidació, i altres estructures com el còrtex IL o l'habènula lateral intervindrien en el procés de recuperació de la memòria olfactiva.

LA TRANSMISSIÓ MUSCARÍNICA DE L'HIPOCAMP VENTRAL I LA CONSOLIDACIÓ DE LA TRANSMISSIÓ SOCIAL DE PREFERÈNCIA ALIMENTÀRIA

Donat que el còrtex PL és una regió íntimament relacionada amb altres estructures que s'han vist necessàries per a la memòria de la TSPA com ara l'HPC o el SUB (Alvarez i col., 2001; 2002; Bunsey i Eichenbaum, 1995; Clark i col., 2002; Countryman i col., 2005b; Countryman i Gold, 2007; Roberts i Shapiro, 2002; Ross i Eichenbaum, 2006; Smith i col., 2007; Winocur, 1990; Winocur i col., 2001), la segona part de l'Experiment 3 va anar encaminada a estudiar el paper dels receptors muscarínics hipocampals en la consolidació d'aquesta tasca. Els resultats obtinguts van posar de manifest que el bloqueig muscarínic amb 20µg d'escopolamina per hemisferi en la regió ventral de l'HPC, realitzat immediatament després de la interacció social, debilitava la formació de la memòria de la TSPA en el test de preferència alimentària, però sense arribar a impedir-la totalment. Els subjectes que van rebre l'escopolamina intra-HPCv van mostrar una preferència pel menjar entrenat en el test a les 24 hores significativament menor que la preferència dels subjectes control, tot i que el seu percentatge de preferència va ser significament major del 50%, que és considerat el nivell d'atzar i equivaldria a una manca d'aprenentatge de la tasca. Igual que en l'estudi anterior, es van tenir en compte diferents variables que podrien haver intervingut en aquest deteriorament i, de la mateixa manera que amb el còrtex PL, no es van observar diferències entre grups pel que fa a la interacció social, a l'activitat locomotriu en el test de preferència, ni per la motivació per la ingesta ni en les respostes neofòbiques. Així doncs, una vegada més, la baixa preferència observada en el test a les 24 hores sembla deguda a un dèficit cognitiu dependent de la transmissió muscarínica de l'HPCv, i no a altres variables.

D'altra banda, tal i com s'ha discutit en el còrtex PL, no podem descartar del tot que el dèficit en el test de preferència no sigui degut a possibles efectes de l'escopolamina sobre la recuperació de la memòria de la TSPA, ja que els estudis de lesió indiquen que la recuperació de la memòria declarativa depèn inicialment de la formació hipocampal (veure Takashima i col., 2006). Tanmateix, la literatura no es prou concloent, ja que s'ha vist que el bloqueig muscarínic de l'HPC és capaç d'impedir la codificació i l'aprenentatge d'una tasca espacial HPC-dependent, però no la seva recuperació (Rogers i Kesner, 2003).

Un deteriorament en la TSPA era esperable, degut a les projeccions olfactòries que arriben a l'HPCv provinents de l'escorça olfactiva, raó per la qual l'HPC ha estat una de les estructures més estudiades en relació a la TSPA, a part de saber-se que la TSPA és una tasca de memòria declarativa i, per tant, dependent d'HPC. En aquest context, nombrosos estudis de marcatge immunohistoquímic pel gen d'expressió

immediata c-fos i per l'expressió de CREB i pCREB han confirmat aquesta participació de l'HPC, i especialment de la subregió de l'HPCv, en la consolidació de la TSPA (Countryman i col., 2005b; Countryman i Gold, 2007; Ross i Eichenbaum, 2006; Smith i col., 2007). A més, diversos treballs de lesió post-entrenament de la formació hipocampal han descrit un impediment en la consolidació de la TSPA en diferents intervals del test de preferència alimentària (Clark i col., 2002; Ross i Eichenbaum, 2006; Winocur, 1990; Winocur i col., 2001), confirmant alhora l'amnèsia retrògrada típicament associada a la lesió de la formació hipocampal (revisat a Squire i col., 2001). Tanmateix, en el nostre estudi l'impediment en la consolidació de la TSPA no és tan marcat com en els treballs precedents de lesió hipocampal, i això pot ésser degut a diferents limitacions derivades del nostre disseny experimental. Per una banda, en el nostre estudi la manipulació estava restringida a un sol grup de receptors, els muscarínics, i en una àrea restringida de l'HPC, mentre que els treballs previs havien utilitzat lesions molt més extenses de la formació hipocampal, i no selectivament colinèrgiques, de manera que el dany era major i més generalitzat. Per aquest motiu, no podem descartar que el deteriorament observat en el nostre estudi hagués estat major si el bloqueig muscarínic s'hagués dut a terme en una àrea més extensa de l'HPC. A més, donat que aquestes lesions eren de tipus electrolític, neurotòxic o per radiofreqüència, les lesions mai van poder ésser practicades immediatament després de la interacció social per tal d'evitar els problemes metodològics associats als efectes de les cirurgies cerebrals invasives (Winocur, 1990). En el nostre treball, en canvi, les infusions intra-HPCv eren dutes a terme immediatament després de l'entrenament de la TSPA.

Pel que fa a les diferències observades entre el bloqueig muscarínic del còrtex PL i de l'HPCv, aquestes podrien reflectir diferències en les respostes farmacodinàmiques i/o electrofisiològiques d'aquestes dues regions. En aquest sentit, sembla probable que l'escopolamina actués de maneres diferents en ambdues regions, degut a les diferències en la densitat de receptors muscarínics de les cèl·lules principals i de les interneurons colinèrgiques de l'HPC i del neocòrtex (Van der Zee i Luiten, 1999). D'altra banda, un treball recent ha descrit un rol de l'ACh molt similar en el neocòrtex i en la subregió CA1 de l'HPC, però no en la subregió CA3, que és la principal zona d'infusió d'escopolamina del nostre treball (Gulledge i Kawaguchi, 2007), la qual cosa podria explicar els diferents resultats del bloqueig muscarínic en una i altra estructura. Una altra possible explicació d'aquesta divergència en les dades obtingudes en el còrtex PL i en l'HPCv és que l'ACh podria estar implicada en la consolidació de la TSPA de forma diferent en les dues estructures. En aquest sentit, un estudi previ de lesió colinèrgica selectiva del PB va eliminar les projeccions colinèrgiques d'aquesta regió cap al neocòrtex i cap a l'HPC, i va suggerir que la integritat colinèrgica de la formació hipocampal semblaria més

necessària per a la consolidació de la TSPA adquirida 5 dies abans de la cirurgia (Vale-Martínez i col., 2002). Segons tots els resultats aportats a la literatura, es podria entendre que la integritat colinèrgica del còrtex PL seria més crítica per a l'adquisició i les primeres fases de la consolidació de la TSPA (Boix-Trelis i col., 2007), mentre que l'HPCv podria intervenir d'una forma una mica més demorada en el temps.

Finalment, cal tenir en compte que el fet d'utilitzar el mateix volum i la mateixa dosi per a dues estructures de grandària diferent pot haver conduït a certa confusió en els resultats obtinguts. En aquest sentit, el menor deteriorament de la consolidació de la TSPA observat en el grup d'HPCv s'explicaria per una menor afectació del volum total d'aquesta regió, motiu pel qual seria interessant injectar volums majors d'escopolamina en aquesta estructura, i avaluar-ne l'efecte sobre la consolidació. A més, també seria necessari practicar el bloqueig muscarínic de l'HPCv en diferents intervals post-entrenament, per poder determinar si l'escopolamina podria ésser més efectiva en altres finestres temporals i confirmar així una possible intervenció de l'HPCv en fases més tardanes de la consolidació de la TSPA. No obstant, atenent als resultats obtinguts en aquests tres primers experiments, podríem concloure que la transmissió muscarínica del còrtex PL seria crítica per a la consolidació de la memòria de la DSO i de la TSPA, i que els receptors muscarínics de l'HPCv també intervindrien d'una manera més moderada o demorada en la consolidació de la memòria de la TSPA.

Arribats a aquest punt, ens vam interessar per una tercera estructura cerebral, també de forta innervació colinèrgica i sobre la que existia certa controvèrsia sobre la seva implicació en la TSPA, el nucli BL de l'amígdala.

LA TRANSMISSIÓ MUSCARÍNICA DE L'AMÍGDALA BASOLATERAL I L'ADQUISICIÓ DE LA TRANSMISSIÓ SOCIAL DE PREFERÈNCIA ALIMENTÀRIA

A diferència dels treballs exposats anteriorment de TSPA, en aquest estudi el bloqueig muscarínic es va dur a terme abans de la interacció social, per tal d'avaluar si la alliberació d'ACh en l'amígdala basolateral (BL) era crítica també per a l'aprenentatge de la tasca. Es va decidir dur a terme una aproximació pre-entrenament, donat que la literatura existent reflectia certa controvèrsia sobre la participació del nucli BL de l'amígdala en l'adquisició de la TSPA. Per una banda, Wang i col. (2006) van observar un impediment total de la TSPA després d'inactivar el nucli BL amb muscimol abans de la interacció social, mentre que Burton i col. (2000) no van enregistrar cap afectació en l'adquisició de la tasca després de lesionar de manera permanent l'amígdala. Així doncs, en aquest últim estudi es pretenia, també, aclarir aquesta divergència de resultats i establir el rol del nucli BL en l'aprenentatge de la TSPA, a través dels seus receptors muscarínics.

En aquest sentit, els resultats d'aquest quart i últim experiment van posar de manifest que el bloqueig muscarínic pre-entrenament del nucli BL amb una dosi d'escopolamina de 20µg impedia l'adquisició de la TSPA, deteriorant severament l'expressió de la tasca en el test de preferència alimentària realitzat 24 hores després de la interacció social. Donat que la infusió va ésser pre-entrenament, el dèficit obtingut en el test de preferència es podria haver degut a una afectació dels nivells d'interacció social o a un deteriorament en la sensibilitat olfactiva. No obstant, el registre del nombre de vegades que els subjectes observadors oloraven el musell, el cos i la zona anogenital dels animals demostradors va ésser molt similar en els subjectes control i en els subjectes injectats amb escopolamina, de manera que no es va observar cap efecte d'aquest antagonista muscarínic sobre els patrons d'interacció, ni sobre la percepció olfactiva dels subjectes. A més, en l'experiment 1 es va demostrar que la infusió d'escopolamina, tot i que realitzada en una altra estructura cerebral, no produïa cap afectació de la sensibilitat olfactiva dels animals en el test de percepció. De la mateixa manera que en els treballs anteriors de TSPA, vam descartar altres variables a part de la interacció social, per tal de conferir al dèficit en la preferència alimentària una explicació cognitiva. En aquest sentit, es va observar que la infusió d'escopolamina al nucli BL pre-adquisició no afectava l'activitat locomotriu en el test de preferència (*jar climbs*), ni alterava la motivació per la ingesta ni les respostes neofòbiques. Així doncs, una vegada més, el deteriorament en la TSPA semblaria degut a la interrupció en l'aprenentatge de la TSPA, provocada pel bloqueig muscarínic del nucli BL de l'amígdala, una regió amb una elevada població colinèrgica (Amaral i col., 1992; Price i col., 1987) i una àrea d'important projecció olfactiva (Pare, 2003).

Els resultats d'aquest quart experiment, semblen indicar que el bloqueig de la transmissió muscarínica del nucli BL estaria impedit la correcta formació inicial de l'associació entre l'olor del menjar i el CS₂ present en l'alè del demostrador durant la interacció social, deteriorant així, el posterior record de la tasca en el test de preferència. Aquestes dades són consistents amb l'estudi previ en el què la inactivació pre-entrenament amb muscimol del nucli BL impedia l'adquisició de la TSPA (Wang i col., 2006). El treball de Wang i col. (2006), a més, suggeria que el nucli BL de l'amígdala podria estar especialment implicat en l'adquisició d'estímuls trobats de manera natural, sense una cerca activa per part dels animals, com és el cas de la transmissió social. Aquesta idea, corroboraria els resultats d'un altre treball en el qual la lesió de l'amígdala era capaç d'impedir l'adquisició d'una tasca relacional de preferència de caire passiu, però en el què no es deteriorava l'adquisició de la tasca relacional quan la participació de l'animal era més activa (Moses i col., 2005). D'altra banda, els nostres resultats concorden amb treballs previs en els que el nucli BL s'ha vist necessari per a l'adquisició d'altres tasques associatives de caràcter olfactiv i gustatiu (revisat a Wang i

col., 2006), com ara la preferència gustatòria (Ganaraja i Jeganathan, 1999; 2000; Gilbert i col., 2003; Touzani i col., 1997), l'aversió condicionada al gust (Mickley i col., 2004; Reilly i Bornovalova, 2005; Rollins i col., 2001;) o l'aversió olfactiva potenciada pel gust (Ferry i col., 1999; Ferry i Di Scala, 2000; Hatfield i col., 1992; Sakai i Yamamoto, 2001).

A més, les dades obtingudes corroboren el paper dels receptors muscarínics del nucli BL en processos d'aprenentatge (Barros i col., 2002; Riekkinen i col., 1993), ja que s'ha vist que el nucli BL juga un paper crític en la detecció dels estímuls nous, com per exemple en el paradigma d'aversió condicionada al gust (Miranda i col., 2003). D'altra banda, també s'ha proposat que el nucli BL de l'amígdala podria participar d'una manera clau en la codificació de la novetat, ja que en un estudi amb la tasca d'aversió condicionada, el deteriorament observat després de lesionar el nucli BL, es va explicar com un dèficit en la neofòbia gustatòria, més que no pas un dèficit de tipus associatiu (Reilly i Bornovalova, 2005). Segons aquesta idea, es podria pensar que el deteriorament mostrat en el nostre treball es podria deure a una atenuació de la neofòbia alimentària, provocant la percepció de l'estímul nou (el menjar no entrenat) com a familiar i segur. No obstant, els nostres resultats van descartar un efecte de l'escopolamina sobre les respostes neofòbiques quan es va comparar el consum del menjar familiar (sense aroma) amb el consum del menjar nou (aliment aromatitzat).

Així doncs, tot i que les dades obtingudes en aquest últim experiment concorden amb la literatura exposada, és també cert que contrasten amb altres treballs en els què es descartava la participació del nucli BL en la TSPA. En aquest sentit, un estudi de lesió permanent de l'amígdala realitzada pre-entrenament, no va mostrar cap dèficit en la tasca (Burton i col., 2000). Tanmateix, aquest treball presentava força diferències en el procediment experimental que podrien explicar la divergència de resultats, i sobretot, la baixa execució dels seus animals controls en el test de preferència (60% aproximadament). Primerament, en l'estudi de Burton i col. (2000) es van utilitzar diverses interaccions socials amb diferents aromes per cada subjecte demostrador. Aquesta sobre-exposició als estímuls podria haver produït un fenomen d'inhibició latent, és a dir, una reducció en l'eficàcia dels estímuls per a poder-se associar i guiar l'aprenentatge (Wang i col., 2006). A més, l'augment d'estímuls olfactivs i la seva alta concentració (per exemple, el cacau al 8%) podria haver dificultat també l'aprenentatge de la tasca. Finalment, Burton i col. (2000) van utilitzar una xarxa divisòria en la gàbia de la interacció social, que no es contemplava en el nostre procediment. Així doncs, totes aquestes diferències en el protocol podrien haver provocat la baixa execució dels animals controls, i podria ésser que per aquest motiu no es detectés un efecte deteriorant de la lesió de l'amígdala. Altrament, un estudi de marcatge pel gen d'expressió primerenca *c-fos*, no va enregistrar cap augment en l'expressió d'aquest

gen en cap nucli del complex amigdalí, incloent el nucli BL, ni després de l'adquisició de la TSPA, ni a les 24 o 48 hores (Smith i col., 2007). No obstant, aquests mateixos autors argumenten que tot i que la TSPA podria precisar de la integritat del nucli BL, podria ésser possible que aquesta no requerís l'activació de Fos en aquesta regió.

Les dades d'aquest treball semblen indicar, doncs, que els receptors muscarínics del nucli BL de l'amígdala serien crítics per al procés d'adquisició, per a l'associació d'estímuls, de la TSPA. Tanmateix, no podem descartar que també podrien intervenir en les primeres fases del procés de consolidació de la tasca, com s'ha demostrat en estudis anteriors en el còrtex PL i en l'HPCv. Com ja s'ha comentat, la vida mitjana de l'escopolamina és de $2.9h \pm 1.2h$ (Ali-Melkkila i col., 1993), de manera que un cop finalitzada la interacció social (que dura 30 minuts) l'escopolamina podria seguir activa en el nucli BL durant un període de temps més perllongat, podent interferir en els primers estadis de la consolidació de la memòria, com es va suggerir en el primer estudi (Experiment 1) i en altres treballs de bloqueig pre-entrenament amb la TSPA (Boix-Trelis i col., 2007). Pel que fa a la recuperació de la memòria, l'escopolamina s'elimina totalment en un màxim de 4-6 hores (Sipos i col. 1999), de manera que difícilment podria ésser present en el test de preferència dut a terme a les 24 hores. A més, en el treball de Wang i col. (2006) es va observar que la inactivació del nucli BL just abans del test de preferència no impedia l'expressió de la TSPA, i en un estudi d'evitació inhibitoria també es va descartar la implicació dels receptors muscarínics del nucli BL en la recuperació de la memòria d'aquesta tasca (Barros i col., 2001).

En resum, els resultats obtinguts en aquest últim experiment amplien l'efecte modulador de l'ACh, concretament dels seus receptors muscarínics, en la TSPA, i corroboren la hipòtesi de que la transmissió muscarínica en el nucli BL de l'amígdala seria necessària per a l'adquisició de la TSPA, o per als primers estadis del procés de consolidació de la memòria. En aquest sentit, s'ampliaria la xarxa de regions colinèrgiques implicades en la TSPA, junt amb el còrtex PL i l'HPCv, i es generalitzaria el paper de l'ACh sobre la modulació de l'aprenentatge i la memòria olfactiva.

LA TRANSMISSIÓ MUSCARÍNICA I LA MEMÒRIA OLFACTÒRIA

Amb els quatre experiments duts a terme en aquesta tesi doctoral, s'ha demostrat que els receptors muscarínics de diverses regions de l'encèfal estan implicats en l'aprenentatge i la memòria de tipus olfactiva. Aquests resultats obtinguts corroboren àmpliament el paper que tradicionalment s'ha atorgat a l'ACh en la modulació de l'aprenentatge i la memòria (revisat a Gold, 2003; Hasselmo, 2006; Power i col., 2003), així com la seva participació crítica en la memòria olfactiva (revisat a Wilson i col., 2004). L'ACh modula l'activitat neuronal de les estructures olfactives principals tant en

el bulb olfactori (Castillo i col., 1999; Elaagouby i col., 1991; Nickell i Shipley, 1988; Ravel i col., 1990) com en el còrtex piriforme (Hasselmo i Bower, 1992; Linster i col., 1999; Rosin i col., 1999), així com els processos de plasticitat neural d'ambdues estructures (Elaagouby i Gervais, 1992; Hasselmo i Barkai, 1995; Saar i col., 2001). Diversos experiments han revelat un deteriorament de la memòria olfactiva en diferents paradigmes experimentals després de practicar lesions colinèrgiques del PB (Linster i col., 2001; Vale-Martinez i col., 2002) o de l'escorça orbitofrontal (Ross i col., 2005), i de bloquejar l'ACh amb antagonistes muscarínics (Boix-Trelis i col., 2007; De Rosa i Hasselmo, 2000; Fletcher i Wilson, 2002; Hunter i Murray, 1989; Ravel i col., 1994; Saar i col., 2001). A més, facilitant la transmissió colinèrgica amb injeccions d'ACh o amb agonistes colinèrgics s'ha aconseguit millorar l'aprenentatge discriminador olfactiva de diferents tasques (Doty i col., 1999; Saar i col., 2001).

D'altra banda, nombrosos estudis han implicat l'ACh en la consolidació de la memòria, sobretot a través dels seus receptors muscarínics (revisat a Power i col., 2003), i diversos treballs de microdiàlisi han relacionat nivells elevats d'ACh endògena tant a l'HPC com a l'escorça després de l'aprenentatge, amb el procés de consolidació de la memòria a llarg termini (Kopf i col., 2001; Ragozzino i col., 1996; Toumane i col., 1988). No obstant, existeixen teories contraposades sobre la implicació del sistema colinèrgic en la consolidació de la memòria. En aquest context, alguns autors han suggerit que per a que es produeixi una bona consolidació de les tasques de tipus declaratiu serien necessaris nivells baixos d'ACh, i que nivells elevats d'aquest neurotransmissor podrien interrompre el procés de formació de la memòria tant en humans (Gais i Born, 2004; Rasch i col., 2006) com en animals (Winters i col., 2006). Aquesta seria la hipòtesi defensada per Hasselmo (Hasselmo, 1999; 2006), en la qual proposa que nivells elevats d'ACh serien necessaris només per a la correcta codificació de la informació en l'adquisició de les tasques, i que per a una correcta consolidació d'aquesta memòria declarativa recentment adquirida, l'activitat colinèrgica hauria de disminuir durant el son d'ones lentes i durant els estadis de vigília relaxats.

Aquesta teoria coincidiria amb els nostres resultats de l'experiment 4, ja que la disrupció colinèrgica del nucli BL durant l'adquisició de la TSPA n'impedia l'aprenentatge, però alhora, estaria en contra dels resultats obtinguts en l'experiment 3, en el què la disminució de la transmissió colinèrgica després de l'entrenament produïa un deteriorament en la consolidació de la TSPA. Tanmateix, la millora en la consolidació de la memòria després del bloqueig muscarínic observada en l'estudi de Winters i col. (2006) s'expressava en un paradigma de memòria declarativa de naturalesa molt diferent al nostre, el reconeixement d'objectes. El reconeixement d'objectes és un paradigma de memòria declarativa i hipocamp-dependent que es basa en senyals visuals, mentre que la TSPA necessita de l'expressió de la memòria de tipus olfactiva. A

més, tot i que la TSPA sigui també una tasca de memòria declarativa i hipocamp-dependent, és probable que reflecteixi uns processos cognitius diferents als necessaris per al reconeixement d'objectes. En aquest sentit, el reconeixement d'objectes avalua la memòria per un objecte específic que ha aparegut anteriorment en un mateix context, mentre que la TSPA avalua l'expressió de la memòria d'una manera més flexible, donat que només un dels dos estímuls que ha associat durant l'aprenentatge (l'aliment aromatitzat) és present per a guiar la conducta de l'animal en el test de la tasca (Alvarez i col., 2001; Bunsey i Eichenbaum, 1995), i a més, la situació de tria d'aliment del test de la TSPA és un context radicalment diferent del context social en què es va dur a terme l'adquisició. D'altra banda, les estructures cerebrals subjacents a ambdues tasques són també diferents, ja que el reconeixement d'objectes depèn principalment de l'escorça perirínica (Winters i col., 2008), mentre que la TSPA es basa principalment en l'HPC i el neocòrtex, incloent-hi el CPF (Alvarez i col., 2001; 2002; Boix-Trelis i col., 2007). Així doncs, per tal d'unificar les diferents teories, podríem concloure que dependent de la naturalesa de la tasca de memòria d'una banda, i de les diferències en les regions cerebrals involucrades de l'altra, el sistema colinèrgic mediarà el procés de consolidació de la memòria de formes diferenciades.

CONCLUSIONS

VI. CONCLUSIONS

1. El bloqueig muscarínic pre-entrenament del còrtex PL amb dues dosis d'escopolamina (20µg i 5µg per hemisferi), tot i no deteriorar l'adquisició de la DSO, produeix un impediment del record de la tasca en un test de retenció a les 24 hores, i debilita la capacitat de reaprenentatge de la tasca en el grup de major dosi (20µg). El dèficit observat no sembla degut a un deteriorament en la capacitat olfactiva dels subjectes tractats amb escopolamina, i podria ésser atribuïble a una disrupció del procés de consolidació de la memòria.

2. El bloqueig muscarínic post-entrenament del còrtex PL amb escopolamina (20µg per hemisferi) realitzat immediatament després de la sessió d'adquisició de la DSO, però no demorat 1 hora després, impedeix el record i el reaprenentatge de la tasca en un test a les 24 hores, indicant un dèficit en les fases més primerenques del procés de consolidació de la memòria de la DSO, i no en les més tardanes.

3. El bloqueig muscarínic post-entrenament del còrtex PL amb escopolamina (20µg per hemisferi) realitzat immediatament després de la sessió d'interacció de la TSPA, deteriora l'expressió de la tasca en el test de preferència alimentària realitzat a les 24 hores. El dèficit seria degut a un impediment dels primers estadis del procés de consolidació de la memòria de la TSPA, ja que no es veuen afectades altres variables com la interacció social, l'activitat locomotriu durant el test, la motivació per la ingesta o les respostes neofòbiques.

4. El bloqueig muscarínic post-entrenament de l'HPCv amb escopolamina (20µg per hemisferi) realitzat immediatament després de la sessió d'interacció de la TSPA, debilita l'expressió de la tasca en el test de preferència alimentària realitzat a les 24 hores, sense arribar a impedir totalment el procés de consolidació. Aquest afebliment en el record de la tasca no estaria relacionat amb altres variables que podrien haver intervingut en el resultat, com la interacció social, l'activitat motora, la motivació o els canvis en la neofòbia.

5. El bloqueig muscarínic pre-entrenament del nucli BL de l'amígdala amb escopolamina (20µg per hemisferi) realitzat immediatament abans de la sessió d'interacció de la TSPA, deteriora l'expressió de la tasca en el test de preferència alimentària realitzat a les 24 hores. Aquest efecte és atribuïble a un impediment en la codificació inicial dels estímuls o en la formació inicial de l'associació entre els principals estímuls de la tasca, i no a efectes de l'escopolamina sobre les altres variables de la tasca.

En conclusió, els resultats que es presenten en aquesta tesi confirmen, alhora que amplien, el paper del sistema colinèrgic en els processos d'aprenentatge i memòria, i més específicament en els processos d'adquisició i consolidació de dues tasques de memòria olfactiva, una tasca associativa de discriminació simple, la DSO, i una tasca de memòria relacional, la TSPA. A més, les nostres dades apunten que aquesta modulació es duria a terme a través dels receptors muscarínics de diverses regions cerebrals que reben fortes projeccions colinèrgiques del PB, com són el còrtex PL, l'HPCv i el nucli BL de l'amígdala, i que juntament amb altres estructures, com el còrtex orbitofrontal, el còrtex IL o l'habènula lateral, conformarien un possible substrat neuronal de la memòria olfactiva en rosegadors. Finalment, els nostres estudis, junt amb la teoria de Hasselmo, suggereixen que l'ACh podria exercir papers diferenciats en els processos de consolidació de la memòria declarativa dependent del paradigma de memòria emprat així com de les estructures cerebrals implicades en cada paradigma.

BIBLIOGRAFIA I
URLGRAFIA

VII. BIBLIOGRAFIA

A

- Abe, H. i Iwasaki, T. (2001). **Nmda and Muscarinic Blockade in the Perirhinal Cortex Impairs Object Discrimination in Rats.** *Neuroreport*. 12: 3375-3379.
- Abe, H., Ishida, Y. i Iwasaki, T. (2004). **Perirhinal N-Methyl-D-Aspartate and Muscarinic Systems Participate in Object Recognition in Rats.** *Neurosci Lett*. 356: 191-194.
- Abel, T., Nguyen, P. V., Barad, M., Deuel, T. A., Kandel, E. R. i Bourtchouladze, R. (1997). **Genetic Demonstration of a Role for Pka in the Late Phase of Ltp and in Hippocampus-Based Long-Term Memory.** *Cell*. 88: 615-626.
- Aggleton, J. P., Blindt, H. S. i Rawlins, J. N. (1989). **Effects of Amygdaloid and Amygdaloid-Hippocampal Lesions on Object Recognition and Spatial Working Memory in Rats.** *Behav Neurosci*. 103: 962-974.
- Aggleton, J. P. (1993). **The Contribution of the Amygdala to Normal and Abnormal Emotional States.** *Trends Neurosci*. 16: 328-333.
- Aggleton, J. P., Neave, N., Nagle, S. i Sahgal, A. (1995). **A Comparison of the Effects of Medial Prefrontal, Cingulate Cortex, and Cingulum Bundle Lesions on Tests of Spatial Memory: Evidence of a Double Dissociation between Frontal and Cingulum Bundle Contributions.** *J Neurosci*. 15: 7270-7281.
- Aggleton, J. P. i Saunders, R. C. (1997). **The Relationships between Temporal Lobe and Diencephalic Structures Implicated in Anterograde Amnesia.** *Memory*. 5: 49-71.
- Aggleton, J. P. i Brown, M. W. (1999). **Episodic Memory, Amnesia, and the Hippocampal-Anterior Thalamic Axis.** *Behav Brain Sci*. 22: 425-444; discussion 444-489.
- Aggleton, J. P. (2000). **The Amygdala: A Functional Analysis.** Nova York: Oxford University Press.
- Akirav, I. i Richter-Levin, G. (2002). **Mechanisms of Amygdala Modulation of Hippocampal Plasticity.** *J Neurosci*. 22: 9912-9921.
- Akirav, I. i Maroun, M. (2007). **The Role of the Medial Prefrontal Cortex-Amygdala Circuit in Stress Effects on the Extinction of Fear.** *Neural Plast*. 2007: 30873.
- Ali-Melkkila, T., Kanto, J. i Iisalo, E. (1993). **Pharmacokinetics and Related Pharmacodynamics of Anticholinergic Drugs.** *Acta Anaesthesiol Scand*. 37: 633-642.
- Aloisi, A. M., Casamenti, F., Scali, C., Pepeu, G. i Carli, G. (1997). **Effects of Novelty, Pain and Stress on Hippocampal Extracellular Acetylcholine Levels in Male Rats.** *Brain Res*. 748: 219-226.
- Alvarez, E. O. i Banzan, A. M. (2001). **Functional Regional Distribution of Histamine Receptors in the Rat Hippocampus: Modulation of Learning of an Active Avoidance Response.** *J Neural Transm*. 108: 1249-1261.
- Alvarez, E. O. i Ruarte, M. B. (2004). **Glutamic Acid and Histamine-Sensitive Neurons in the Ventral Hippocampus and the Basolateral Amygdala of the Rat: Functional Interaction on Memory and Learning Processes.** *Behav Brain Res*. 152: 209-219.
- Alvarez, E. O. i Banzan, A. M. (2008). **The Activation of Histamine-Sensitive Sites of the Ventral Hippocampus Modulates the Consolidation of a Learned Active Avoidance Response in Rats.** *Behav Brain Res*. 189: 92-99.
- Alvarez, P., Zola-Morgan, S. i Squire, L. R. (1995). **Damage Limited to the Hippocampal Region Produces Long-Lasting Memory Impairment in Monkeys.** *J Neurosci*. 15: 3796-3807.
- Alvarez, P., Lipton, P. A., Melrose, R. i Eichenbaum, H. (2001). **Differential Effects of Damage within the Hippocampal Region on Memory for a Natural, Nonspatial Odor-Odor Association.** *Learn Mem*. 8: 79-86.

- Alvarez, P., Wendelken, L. i Eichenbaum, H. (2002). **Hippocampal Formation Lesions Impair Performance in an Odor-Odor Association Task Independently of Spatial Context.** *Neurobiol Learn Mem.* 78: 470-476.
- Allen, G. V. i Hopkins, D. A. (1989). **Mamillary Body in the Rat: Topography and Synaptology of Projections from the Subicular Complex, Prefrontal Cortex, and Midbrain Tegmentum.** *J Comp Neurol.* 286: 311-336.
- Amaral, D. G. i Kurz, J. (1985). **An Analysis of the Origins of the Cholinergic and Noncholinergic Septal Projections to the Hippocampal Formation of the Rat.** *J Comp Neurol.* 240: 37-59.
- Amaral, D. G. i Witter, M. P. (1989). **The Three-Dimensional Organization of the Hippocampal Formation: A Review of Anatomical Data.** *Neuroscience.* 31: 571-591.
- Amaral, D. G., Price, J. L., Pitkanen, A. i Carmichael, S. T. (1992). **Anatomical Organization of the Primate Amygdaloid Complex.** En: *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Mental Dysfunction.* (ed. J. P. Aggleton), pp: 1-66. Nova York: Wiley-Liss.
- Ambrogini, P., Cuppini, R., Cuppini, C., Ciaroni, S., Cecchini, T., Ferri, P., Sartini, S. i Del Grande, P. (2000). **Spatial Learning Affects Immature Granule Cell Survival in Adult Rat Dentate Gyrus.** *Neurosci Lett.* 286: 21-24.
- Ambrogini, P., Orsini, L., Mancini, C., Ferri, P., Ciaroni, S. i Cuppini, R. (2004). **Learning May Reduce Neurogenesis in Adult Rat Dentate Gyrus.** *Neurosci Lett.* 359: 13-16.
- Anagnostaras, S. G., Murphy, G. G., Hamilton, S. E., Mitchell, S. L., Rahnama, N. P., Nathanson, N. M. i Silva, A. J. (2003). **Selective Cognitive Dysfunction in Acetylcholine M1 Muscarinic Receptor Mutant Mice.** *Nat Neurosci.* 6: 51-58.
- Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T. i O'Keefe, J. (2007). **The Hippocampus Book.** Nova York: Oxford University Press
- Aramakis, V. B., Bandrowski, A. E. i Ashe, J. H. (1997). **Activation of Muscarinic Receptors Modulates Nmda Receptor-Mediated Responses in Auditory Cortex.** *Exp Brain Res.* 113: 484-496.
- Ardayfio, P., Moon, J., Leung, K. K., Youn-Hwang, D. i Kim, K. S. (2008). **Impaired Learning and Memory in Pitx3 Deficient Aphakia Mice: A Genetic Model for Striatum-Dependent Cognitive Symptoms in Parkinson's Disease.** *Neurobiol Dis.* 31: 406-412.
- Arendt, T., Bigl, V., Arendt, A. i Tennstedt, A. (1983). **Loss of Neurons in the Nucleus Basalis of Meynert in Alzheimer's Disease, Paralysis Agitans and Korsakoff's Disease.** *Acta Neuropathol.* 61: 101-108.
- Arendt, T., Bigl, V. i Arendt, A. (1984). **Neurone Loss in the Nucleus Basalis of Meynert in Creutzfeldt-Jakob Disease.** *Acta Neuropathol.* 65: 85-88.
- Arendt, T. (1994). **Impairment in Memory Function and Neurodegenerative Changes in the Cholinergic Basal Forebrain System Induced by Chronic Intake of Ethanol.** *J Neural Transm Suppl.* 44: 173-187.
- Arnold, H. M., Burk, J. A., Hodgson, E. M., Sarter, M. i Bruno, J. P. (2002). **Differential Cortical Acetylcholine Release in Rats Performing a Sustained Attention Task Versus Behavioral Control Tasks That Do Not Explicitly Tax Attention.** *Neuroscience.* 114: 451-460.
- Arnsten, A. F. (1997). **Catecholamine Regulation of the Prefrontal Cortex.** *J Psychopharmacol.* 11: 151-162.
- Arthur, D. i Levin, E. D. (2002). **Chronic Inhibition of Alpha4beta2 Nicotinic Receptors in the Ventral Hippocampus of Rats: Impacts on Memory and Nicotine Response.** *Psychopharmacology (Berl).* 160: 140-145.
- Ashe, J. H., McKenna, T. M. i Weinberger, N. M. (1989). **Cholinergic Modulation of Frequency Receptive Fields in Auditory Cortex: II. Frequency-Specific Effects of Anticholinesterases Provide Evidence for a Modulatory Action of Endogenous Ach.** *Synapse.* 4: 44-54.
- Attems, J. i Jellinger, K. A. (2006). **Olfactory Tau Pathology in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment.** *Clin Neuropathol.* 25: 265-271.
- Atri, A., Sherman, S., Norman, K. A., Kirchhoff, B. A., Nicolas, M. M., Greicius, M. D., Cramer, S. C., Breiter, H. C., Hasselmo, M. E. i Stern, C. E. (2004). **Blockade of Central Cholinergic Receptors Impairs New Learning and Increases Proactive Interference in a Word Paired-Associate Memory Task.** *Behav Neurosci.* 118: 223-236.

- Auld, D. S., Kornecook, T. J., Bastianetto, S. i Quirion, R. (2002). **Alzheimer's Disease and the Basal Forebrain Cholinergic System: Relations to Beta-Amyloid Peptides, Cognition, and Treatment Strategies.** *Prog Neurobiol.* 68: 209-245.
- Axmacher, N., Mormann, F., Fernandez, G., Elger, C. E. i Fell, J. (2006). **Memory Formation by Neuronal Synchronization.** *Brain Res Rev.* 52: 170-182.

B

- Baisden, R. H., Woodruff, M. L. i Hoover, D. B. (1984). **Cholinergic and Non-Cholinergic Septo-Hippocampal Projections: A Double-Label Horseradish Peroxidase-Acetylcholinesterase Study in the Rabbit.** *Brain Res.* 290: 146-151.
- Bakin, J. S., South, D. A. i Weinberger, N. M. (1996). **Induction of Receptive Field Plasticity in the Auditory Cortex of the Guinea Pig During Instrumental Avoidance Conditioning.** *Behav Neurosci.* 110: 905-913.
- Balleine, B. W. i Dickinson, A. (1998). **Goal-Directed Instrumental Action: Contingency and Incentive Learning and Their Cortical Substrates.** *Neuropharmacology.* 37: 407-419.
- Bancroft, A. i Levin, E. D. (2000). **Ventral Hippocampal Alpha4beta2 Nicotinic Receptors and Chronic Nicotine Effects on Memory.** *Neuropharmacology.* 39: 2770-2778.
- Bannerman, D. M., Yee, B. K., Good, M. A., Heupel, M. J., Iversen, S. D. i Rawlins, J. N. (1999). **Double Dissociation of Function within the Hippocampus: A Comparison of Dorsal, Ventral, and Complete Hippocampal Cytotoxic Lesions.** *Behav Neurosci.* 113: 1170-1188.
- Bannerman, D. M., Deacon, R. M., Offen, S., Friswell, J., Grubb, M. i Rawlins, J. N. (2002). **Double Dissociation of Function within the Hippocampus: Spatial Memory and Hyponeophagia.** *Behav Neurosci.* 116: 884-901.
- Bannerman, D. M., Grubb, M., Deacon, R. M., Yee, B. K., Feldon, J. i Rawlins, J. N. (2003). **Ventral Hippocampal Lesions Affect Anxiety but Not Spatial Learning.** *Behav Brain Res.* 139: 197-213.
- Baratti, C. M., Huygens, P., Mino, J., Merlo, A. i Gardella, J. (1979). **Memory Facilitation with Posttrial Injection of Oxotremorine and Physostigmine in Mice.** *Psychopharmacology (Berl).* 64: 85-88.
- Barbas, H. i Blatt, G. J. (1995). **Topographically Specific Hippocampal Projections Target Functionally Distinct Prefrontal Areas in the Rhesus Monkey.** *Hippocampus.* 5: 511-533.
- Bardgett, M. E. i Henry, J. D. (1999). **Locomotor Activity and Accumbens Fos Expression Driven by Ventral Hippocampal Stimulation Require D1 and D2 Receptors.** *Neuroscience.* 94: 59-70.
- Barros, D. M., Mello e Souza, T., De David, T., Choi, H., Aguzzoli, A., Madche, C., Ardenghi, P., Medina, J. H. i Izquierdo, I. (2001). **Simultaneous Modulation of Retrieval by Dopaminergic D(1), Beta-Noradrenergic, Serotonergic-1a and Cholinergic Muscarinic Receptors in Cortical Structures of the Rat.** *Behav Brain Res.* 124: 1-7.
- Barros, D. M., Pereira, P., Medina, J. H. i Izquierdo, I. (2002). **Modulation of Working Memory and of Long- but Not Short-Term Memory by Cholinergic Mechanisms in the Basolateral Amygdala.** *Behav Pharmacol.* 13: 163-167.
- Barros, D. M., Ramirez, M. R. i Izquierdo, I. (2005). **Modulation of Working, Short- and Long-Term Memory by Nicotinic Receptors in the Basolateral Amygdala in Rats.** *Neurobiol Learn Mem.* 83: 113-118.
- Bartus, R. T., Dean, R. L., 3rd, Beer, B. i Lippa, A. S. (1982). **The Cholinergic Hypothesis of Geriatric Memory Dysfunction.** *Science.* 217: 408-414.
- Bartus, R. T. (2000). **On Neurodegenerative Diseases, Models, and Treatment Strategies: Lessons Learned and Lessons Forgotten a Generation Following the Cholinergic Hypothesis.** *Exp Neurol.* 163: 495-529.
- Baskerville, K. A., Schweitzer, J. B. i Herron, P. (1997). **Effects of Cholinergic Depletion on Experience-Dependent Plasticity in the Cortex of the Rat.** *Neuroscience.* 80: 1159-1169.
- Bast, T., Zhang, W. N. i Feldon, J. (2001a). **Hyperactivity, Decreased Startle Reactivity, and Disrupted Prepulse Inhibition Following Disinhibition of the Rat Ventral Hippocampus by the Gaba(a) Receptor Antagonist Picrotoxin.** *Psychopharmacology (Berl).* 156: 225-233.

- Bast, T., Zhang, W. N. i Feldon, J. (2001b). **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.* 139: 39-52.
- Bast, T., Zhang, W. N., Heidbreder, C. i Feldon, J. (2001c). **Hyperactivity and Disruption of Prepulse Inhibition Induced by N-Methyl-D-Aspartate Stimulation of the Ventral Hippocampus and the Effects of Pretreatment with Haloperidol and Clozapine.** *Neuroscience.* 103: 325-335.
- Baxter, M. G. i Murray, E. A. (2002). **The Amygdala and Reward.** *Nat Rev Neurosci.* 3: 563-573.
- Bear, M. F. i Singer, W. (1986). **Modulation of Visual Cortical Plasticity by Acetylcholine and Noradrenaline.** *Nature.* 320: 172-176.
- Beatty, W. W., Butters, N. i Janowsky, D. S. (1986). **Patterns of Memory Failure after Scopolamine Treatment: Implications for Cholinergic Hypotheses of Dementia.** *Behav Neural Biol.* 45: 196-211.
- Beaulieu, C. (1993). **Numerical Data on Neocortical Neurons in Adult Rat, with Special Reference to the Gaba Population.** *Brain Res.* 609: 284-292.
- Berendse, H. W., Galis-de Graaf, Y. i Groenewegen, H. J. (1992). **Topographical Organization and Relationship with Ventral Striatal Compartments of Prefrontal Corticostriatal Projections in the Rat.** *J Comp Neurol.* 316: 314-347.
- Berger-Sweeney, J., Stearns, N. A., Frick, K. M., Beard, B. i Baxter, M. G. (2000). **Cholinergic Basal Forebrain Is Critical for Social Transmission of Food Preferences.** *Hippocampus.* 10: 729-738.
- Berger, B., Gaspar, P. i Verney, C. (1991). **Dopaminergic Innervation of the Cerebral Cortex: Unexpected Differences between Rodents and Primates.** *Trends Neurosci.* 14: 21-27.
- Berglind, W. J., Case, J. M., Parker, M. P., Fuchs, R. A. i See, R. E. (2006). **Dopamine D1 or D2 Receptor Antagonism within the Basolateral Amygdala Differentially Alters the Acquisition of Cocaine-Cue Associations Necessary for Cue-Induced Reinstatement of Cocaine-Seeking.** *Neuroscience.* 137: 699-706.
- Berlau, D. J. i McGaugh, J. L. (2006). **Enhancement of Extinction Memory Consolidation: The Role of the Noradrenergic and Gabaergic Systems within the Basolateral Amygdala.** *Neurobiol Learn Mem.* 86: 123-132.
- Bermudez-Rattoni, F., Grijalva, C. V., Kiefer, S. W. i Garcia, J. (1986). **Flavor-Illness Aversions: The Role of the Amygdala in the Acquisition of Taste-Potentiated Odor Aversions.** *Physiol Behav.* 38: 503-508.
- Bettany, J. H. i Levin, E. D. (2001). **Ventral Hippocampal Alpha 7 Nicotinic Receptor Blockade and Chronic Nicotine Effects on Memory Performance in the Radial-Arm Maze.** *Pharmacol Biochem Behav.* 70: 467-474.
- Bianchin, M., Mello e Souza, T., Medina, J. H. i Izquierdo, I. (1999). **The Amygdala Is Involved in the Modulation of Long-Term Memory, but Not in Working or Short-Term Memory.** *Neurobiol Learn Mem.* 71: 127-131.
- Bilko, A., Altbacker, V. i Hudson, R. (1994). **Transmission of Food Preference in the Rabbit: The Means of Information Transfer.** *Physiol Behav.* 56: 907-912.
- Birch, L.L. (1980). **Effects of peer models' food choices and eating behaviors on preschoolers' food preferences.** *Child Dev.* 51: 489-496.
- Birrell, J. M. i Brown, V. J. (2000). **Medial Frontal Cortex Mediates Perceptual Attentional Set Shifting in the Rat.** *J Neurosci.* 20: 4320-4324.
- Bjordahl, T. S., Dimyan, M. A. i Weinberger, N. M. (1998). **Induction of Long-Term Receptive Field Plasticity in the Auditory Cortex of the Waking Guinea Pig by Stimulation of the Nucleus Basalis.** *Behav Neurosci.* 112: 467-479.
- Black, Y. D., Green-Jordan, K., Eichenbaum, H. B. i Kantak, K. M. (2004). **Hippocampal Memory System Function and the Regulation of Cocaine Self-Administration Behavior in Rats.** *Behav Brain Res.* 151: 225-238.
- Blackstad, T. W. (1956). **Commissural Connections of the Hippocampal Region in the Rat, with Special Reference to Their Mode of Termination.** *J Comp Neurol.* 105: 417-537.

- Blokland, A., Honig, W. i Raaijmakers, W. G. (1992). **Effects of Intra-Hippocampal Scopolamine Injections in a Repeated Spatial Acquisition Task in the Rat.** *Psychopharmacology (Berl)*. 109: 373-376.
- Blozovski, D. i Dumery, V. (1987). **Development of Amygdaloid Cholinergic Mediation of Passive Avoidance Learning in the Rat. II. Nicotinic Mechanisms.** *Exp Brain Res*. 67: 70-76.
- Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Ivanco, L. S., Lopresti, B., Koeppe, R. A., Davis, J. G., Mathis, C. A., Moore, R. Y. i DeKosky, S. T. (2003). **Cortical Cholinergic Function Is More Severely Affected in Parkinsonian Dementia Than in Alzheimer Disease: An in Vivo Positron Emission Tomographic Study.** *Arch Neurol*. 60: 1745-1748.
- Boix-Trelis, N., Vale-Martinez, A., Guillazo-Blanch, G., Costa-Miserachs, D. i Marti-Nicolovius, M. (2006). **Effects of Nucleus Basalis Magnocellularis Stimulation on a Socially Transmitted Food Preference and C-Fos Expression.** *Learn Mem*. 13: 783-793.
- Boix-Trelis, N., Vale-Martinez, A., Guillazo-Blanch, G. i Marti-Nicolovius, M. (2007). **Muscarinic Cholinergic Receptor Blockade in the Rat Prelimbic Cortex Impairs the Social Transmission of Food Preference.** *Neurobiol Learn Mem*. 87: 659-668.
- Bonini, J. S., Rodrigues, L., Kerr, D. S., Bevilaqua, L. R., Cammarota, M. i Izquierdo, I. (2003). **Ampa/Kainate and Group-I Metabotropic Receptor Antagonists Infused into Different Brain Areas Impair Memory Formation of Inhibitory Avoidance in Rats.** *Behav Pharmacol*. 14: 161-166.
- Bonini, J. S., Cammarota, M., Kerr, D. S., Bevilaqua, L. R. i Izquierdo, I. (2005). **Inhibition of Pkc in Basolateral Amygdala and Posterior Parietal Cortex Impairs Consolidation of Inhibitory Avoidance Memory.** *Pharmacol Biochem Behav*. 80: 63-67.
- Bonner, T. I., Buckley, N. J., Young, A. C. i Brann, M. R. (1987). **Identification of a Family of Muscarinic Acetylcholine Receptor Genes.** *Science*. 237: 527-532.
- Borsini, F. i Rolls, E. T. (1984). **Role of Noradrenaline and Serotonin in the Basolateral Region of the Amygdala in Food Preferences and Learned Taste Aversions in the Rat.** *Physiol Behav*. 33: 37-43.
- Boujabit, M., Bontempi, B., Destrade, C. i Gisquet-Verrier, P. (2003). **Exposure to a Retrieval Cue in Rats Induces Changes in Regional Brain Glucose Metabolism in the Amygdala and Other Related Brain Structures.** *Neurobiol Learn Mem*. 79: 57-71.
- Boulougouris, V., Dalley, J. W. i Robbins, T. W. (2007). **Effects of Orbitofrontal, Infralimbic and Prelimbic Cortical Lesions on Serial Spatial Reversal Learning in the Rat.** *Behav Brain Res*. 179: 219-228.
- Bowser, R., Kordower, J. H. i Mufson, E. J. (1997). **A Confocal Microscopic Analysis of Galaninergic Hyperinnervation of Cholinergic Basal Forebrain Neurons in Alzheimer's Disease.** *Brain Pathol*. 7: 723-730.
- Bradford, H. F. (1988). **Fundamentos de Neuroquímica.** Barcelona: Editorial Labor.
- Branchek, T. A., Smith, K. E., Gerald, C. i Walker, M. W. (2000). **Galanin Receptor Subtypes.** *Trends Pharmacol Sci*. 21: 109-117.
- Breen, R. A. i Mc, G. J. (1961). **Facilitation of Maze Learning with Posttrial Injections of Picrotoxin.** *J Comp Physiol Psychol*. 54: 498-501.
- Brightwell, J. J., Smith, C. A., Countryman, R. A., Neve, R. L. i Colombo, P. J. (2005). **Hippocampal Overexpression of Mutant Creb Blocks Long-Term, but Not Short-Term Memory for a Socially Transmitted Food Preference.** *Learn Mem*. 12: 12-17.
- Brito, G. N., Thomas, G. J., Davis, B. J. i Gingold, S. I. (1982). **Prelimbic Cortex, Mediodorsal Thalamus, Septum, and Delayed Alternation in Rats.** *Exp Brain Res*. 46: 52-58.
- Brito, G. N., Silva, S. P. i Brito, L. S. (1989). **The Cholinergic and Dopaminergic Systems of the Prelimbic Sector of Frontal Cortex and Memory in the Rat.** *Braz J Med Biol Res*. 22: 1155-1158.
- Brito, G. N. i Brito, L. S. (1990). **Septohippocampal System and the Prelimbic Sector of Frontal Cortex: A Neuropsychological Battery Analysis in the Rat.** *Behav Brain Res*. 36: 127-146.
- Broadwell, R. D. (1975). **Olfactory Relationships of the Telencephalon and Diencephalon in the Rabbit. I. An Autoradiographic Study of the Efferent Connections of the Main and Accessory Olfactory Bulbs.** *J Comp Neurol*. 163: 329-345.
- Brodmann, K. (1909). **Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde—In ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues.** Verlag von Johann Ambrosius Barth, Leipzig.

- Brodman, K. (1914). **Physiologie des Gehirns**. In: A. Knoblauch, K. Brodman and A. Hauptmann, Editors, *Die allgemeine Chirurgie der Gehirnkrankheiten*. Verlag von Ferdinand Enke, Stuttgart.
- Brocher, S., Artola, A. i Singer, W. (1992). **Agonists of Cholinergic and Noradrenergic Receptors Facilitate Synergistically the Induction of Long-Term Potentiation in Slices of Rat Visual Cortex**. *Brain Res.* 573: 27-36.
- Broersen, L. M., Heinsbroek, R. P., de Bruin, J. P., Joosten, R. N., van Hest, A. i Olivier, B. (1994). **Effects of Local Application of Dopaminergic Drugs into the Dorsal Part of the Medial Prefrontal Cortex of Rats in a Delayed Matching to Position Task: Comparison with Local Cholinergic Blockade**. *Brain Res.* 645: 113-122.
- Broersen, L. M., Heinsbroek, R. P., de Bruin, J. P., Uylings, H. B. i Olivier, B. (1995). **The Role of the Medial Prefrontal Cortex of Rats in Short-Term Memory Functioning: Further Support for Involvement of Cholinergic, Rather Than Dopaminergic Mechanisms**. *Brain Res.* 674: 221-229.
- Broersen, L. M. i Uylings, H. B. (1999). **Visual Attention Task Performance in Wistar and Lister Hooded Rats: Response Inhibition Deficits after Medial Prefrontal Cortex Lesions**. *Neuroscience.* 94: 47-57.
- Broks, P., Preston, G. C., Traub, M., Poppleton, P., Ward, C. i Stahl, S. M. (1988). **Modelling Dementia: Effects of Scopolamine on Memory and Attention**. *Neuropsychologia.* 26: 685-700.
- Brunton, L. L. (2006). **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. EEUU: McGRAW-HILL.
- Bubser, M. i Schmidt, W. J. (1990). **6-Hydroxydopamine Lesion of the Rat Prefrontal Cortex Increases Locomotor Activity, Impairs Acquisition of Delayed Alternation Tasks, but Does Not Affect Uninterrupted Tasks in the Radial Maze**. *Behav Brain Res.* 37: 157-168.
- Buckley, N. J., Bonner, T. I. i Brann, M. R. (1988). **Localization of a Family of Muscarinic Receptor Mrnas in Rat Brain**. *J Neurosci.* 8: 4646-4652.
- Bunsey, M. i Eichenbaum, H. (1995). **Selective Damage to the Hippocampal Region Blocks Long-Term Retention of a Natural and Nonspatial Stimulus-Stimulus Association**. *Hippocampus.* 5: 546-556.
- Bures, J., Bohdanecky, Z. i Weiss, T. (1962). **Physostigmine Induced Hippocampal Theta Activity and Learning in Rats**. *Psychopharmacologia.* 3: 254-263.
- Buresova, O., Bures, J., Bohdanecky, Z. i Weiss, T. (1964). **Effect of Atropine on Learning, Extinction, Retention and Retrieval in Rats**. *Psychopharmacologia.* 5: 255-263.
- Burgess, N., Maguire, E. A. i O'Keefe, J. (2002) **The human hippocampus and spatial and episodic memory**. *Neuron.* 35(4):625-41.
- Burman, M. A., Starr, M. J. i Gewirtz, J. C. (2006). **Dissociable Effects of Hippocampus Lesions on Expression of Fear and Trace Fear Conditioning Memories in Rats**. *Hippocampus.* 16: 103-113.
- Burns, L. H., Everitt, B. J. i Robbins, T. W. (1994). **Intra-Amygdala Infusion of the N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist Ap5 Impairs Acquisition but Not Performance of Discriminated Approach to an Appetitive Cs**. *Behav Neural Biol.* 61: 242-250.
- Burton, S., Murphy, D., Qureshi, U., Sutton, P. i O'Keefe, J. (2000). **Combined Lesions of Hippocampus and Subiculum Do Not Produce Deficits in a Nonspatial Social Olfactory Memory Task**. *J Neurosci.* 20: 5468-5475.
- Burwell, R. D. i Amaral, D. G. (1998a). **Cortical Afferents of the Perirhinal, Postrhinal, and Entorhinal Cortices of the Rat**. *J Comp Neurol.* 398: 179-205.
- Burwell, R. D. i Amaral, D. G. (1998b). **Perirhinal and Postrhinal Cortices of the Rat: Interconnectivity and Connections with the Entorhinal Cortex**. *J Comp Neurol.* 391: 293-321.
- Bussey, T. J., Muir, J. L., Everitt, B. J. i Robbins, T. W. (1997). **Triple Dissociation of Anterior Cingulate, Posterior Cingulate, and Medial Frontal Cortices on Visual Discrimination Tasks Using a Touchscreen Testing Procedure for the Rat**. *Behav Neurosci.* 111: 920-936.
- Butler, D. M., Ono, J. K., Chang, T., McCaman, R. E. i Barish, M. E. (1998). **Mouse Brain Potassium Channel Beta1 Subunit Mrna: Cloning and Distribution During Development**. *J Neurobiol.* 34: 135-150.

C

- Cahill, L. i McGaugh, J. L. (1990). **Amygdaloid Complex Lesions Differentially Affect Retention of Tasks Using Appetitive and Aversive Reinforcement.** *Behav Neurosci.* 104: 532-543.
- Cahill, L. i McGaugh, J. L. (1991). **NMDA-induced lesions of the Amygdaloid Complex Block Retention-Enhancing Effect of Posttraining Epinephrine.** *Psychobiology.* 19(3): 206-210.
- Calfa, G., Bussolino, D. i Molina, V. A. (2007). **Involvement of the Lateral Septum and the Ventral Hippocampus in the Emotional Sequelae Induced by Social Defeat: Role of Glucocorticoid Receptors.** *Behav Brain Res.* 181: 23-34.
- Campeau, S. i Davis, M. (1995). **Involvement of the Central Nucleus and Basolateral Complex of the Amygdala in Fear Conditioning Measured with Fear-Potentiated Startle in Rats Trained Concurrently with Auditory and Visual Conditioned Stimuli.** *J Neurosci.* 15: 2301-2311.
- Cangioli, I., Baldi, E., Mannaioni, P. F., Bucherelli, C., Blandina, P. i Passani, M. B. (2002). **Activation of Histaminergic H3 Receptors in the Rat Basolateral Amygdala Improves Expression of Fear Memory and Enhances Acetylcholine Release.** *Eur J Neurosci.* 16: 521-528.
- Canteras, N. S. i Swanson, L. W. (1992). **Projections of the Ventral Subiculum to the Amygdala, Septum, and Hypothalamus: A Phal Anterograde Tract-Tracing Study in the Rat.** *J Comp Neurol.* 324: 180-194.
- Cantero, J. L., Atienza, M., Stickgold, R., Kahana, M. J., Madsen, J. R. i Kocsis, B. (2003). **Sleep-Dependent Theta Oscillations in the Human Hippocampus and Neocortex.** *J Neurosci.* 23: 10897-10903.
- Carballo-Marquez, A., Vale-Martinez, A., Guillazo-Blanch, G., Torras-Garcia, M., Boix-Trelis, N. i Marti-Nicolovius, M. (2007). **Differential Effects of Muscarinic Receptor Blockade in Prelimbic Cortex on Acquisition and Memory Formation of an Odor-Reward Task.** *Learn Mem.* 14: 616-624.
- Carballo-Marquez, A., Vale-Martinez, A., Guillazo-Blanch, G. i Marti-Nicolovius, M. (2008). **Muscarinic Transmission in the Basolateral Amygdala Is Necessary for the Acquisition of Socially Transmitted Food Preferences in Rats.** *Neurobiol Learn Mem.* DOI: 10.1016/j.nlm.09.014.
- Carballo-Marquez, A., Vale-Martinez, A., Guillazo-Blanch, G. i Marti-Nicolovius, M. (2009). **Muscarinic Receptor Blockade in Ventral Hippocampus and Prelimbic Cortex Impairs Memory for Socially Transmitted Food Preference.** *Hippocampus.* DOI: 10.1002/hipo.20530.
- Cardo, B. (1959). **[Action of Dextro-Rotatory Amphetamine and Eserine on Avoidance Conditioning and on Discrimination Phenomena.]** *J Physiol (Paris).* 51: 845-860.
- Carlsen, J. (1988). **Immunocytochemical Localization of Glutamate Decarboxylase in the Rat Basolateral Amygdaloid Nucleus, with Special Reference to Gabaergic Innervation of Amygdalostriatal Projection Neurons.** *J Comp Neurol.* 273: 513-526.
- Carlton, P. L. (1963). **Cholinergic Mechanisms in the Control of Behavior by the Brain.** *Psychol Rev.* 70: 19-39.
- Carr, D. B. i Sesack, S. R. (1996). **Hippocampal Afferents to the Rat Prefrontal Cortex: Synaptic Targets and Relation to Dopamine Terminals.** *J Comp Neurol.* 369: 1-15.
- Carr, D. B. i Sesack, S. R. (2000). **Gaba-Containing Neurons in the Rat Ventral Tegmental Area Project to the Prefrontal Cortex.** *Synapse.* 38: 114-123.
- Castillo, P. E., Carleton, A., Vincent, J. D. i Lledo, P. M. (1999). **Multiple and Opposing Roles of Cholinergic Transmission in the Main Olfactory Bulb.** *J Neurosci.* 19: 9180-9191.
- Clark, R. E., Broadbent, N. J., Zola, S. M. i Squire, L. R. (2002). **Anterograde Amnesia and Temporally Graded Retrograde Amnesia for a Nonspatial Memory Task after Lesions of Hippocampus and Subiculum.** *J Neurosci.* 22: 4663-4669.
- Clipperton, A. E., Spinato, J. M., Chernetz, C., Pfaff, D. W. i Choleris, E. (2008). **Differential Effects of Estrogen Receptor Alpha and Beta Specific Agonists on Social Learning of Food Preferences in Female Mice.** *Neuropsychopharmacology.* 33: 2362-2375.
- Cohen, N. J. i Squire, L. R. (1980). **Preserved Learning and Retention of Pattern-Analyzing Skill in Amnesia: Dissociation of Knowing How and Knowing That.** *Science.* 210: 207-210.
- Colquhoun, W. P. (1962). **Effects of Hyoscine and Meciozine on Vigilance and Short-Term Memory.** *Br J Ind Med.* 19: 287-295.

- Conde, F., Maire-Lepoivre, E., Audinat, E. i Crepel, F. (1995). **Afferent Connections of the Medial Frontal Cortex of the Rat. II. Cortical and Subcortical Afferents.** *J Comp Neurol.* 352: 567-593.
- Conrad, L. C., Leonard, C. M. i Pfaff, D. W. (1974). **Connections of the Median and Dorsal Raphe Nuclei in the Rat: An Autoradiographic and Degeneration Study.** *J Comp Neurol.* 156: 179-205.
- Countryman, R. A., Kaban, N. L. i Colombo, P. J. (2005a). **Hippocampal C-Fos Is Necessary for Long-Term Memory of a Socially Transmitted Food Preference.** *Neurobiol Learn Mem.* 84: 175-183.
- Countryman, R. A., Orłowski, J. D., Brightwell, J. J., Oskowitz, A. Z. i Colombo, P. J. (2005b). **Creb Phosphorylation and C-Fos Expression in the Hippocampus of Rats During Acquisition and Recall of a Socially Transmitted Food Preference.** *Hippocampus.* 15: 56-67.
- Countryman, R. A. i Gold, P. E. (2007). **Rapid Forgetting of Social Transmission of Food Preferences in Aged Rats: Relationship to Hippocampal Creb Activation.** *Learn Mem.* 14: 350-358.
- Counts, S. E., Perez, S. E., Kahl, U., Bartfai, T., Bowser, R. P., Deecher, D. C., Mash, D. C., Crawley, J. N. i Mufson, E. J. (2001). **Galanin: Neurobiologic Mechanisms and Therapeutic Potential for Alzheimer's Disease.** *CNS Drug Rev.* 7: 445-470.
- Cox, C. L., Metherate, R. i Ashe, J. H. (1994). **Modulation of Cellular Excitability in Neocortex: Muscarinic Receptor and Second Messenger-Mediated Actions of Acetylcholine.** *Synapse.* 16: 123-136.
- Coyle, J. T., Price, D. L. i DeLong, M. R. (1983). **Alzheimer's Disease: A Disorder of Cortical Cholinergic Innervation.** *Science.* 219: 1184-1190.
- Crawley, J. N. i Wenk, G. L. (1989). **Co-Existence of Galanin and Acetylcholine: Is Galanin Involved in Memory Processes and Dementia?** *Trends Neurosci.* 12: 278-282.
- Crow, T. J. i Grove-White, I. G. (1973). **An Analysis of the Learning Deficit Following Hyoscine Administration to Man.** *Br J Pharmacol.* 49: 322-327.
- Chan-Palay, V. (1988). **Galanin Hyperinnervates Surviving Neurons of the Human Basal Nucleus of Meynert in Dementias of Alzheimer's and Parkinson's Disease: A Hypothesis for the Role of Galanin in Accentuating Cholinergic Dysfunction in Dementia.** *J Comp Neurol.* 273: 543-557.
- Chang, Q. i Gold, P. E. (2003). **Switching Memory Systems During Learning: Changes in Patterns of Brain Acetylcholine Release in the Hippocampus and Striatum in Rats.** *J Neurosci.* 23: 3001-3005.
- Chiba, A. A., Bucci, D. J., Holland, P. C. i Gallagher, M. (1995). **Basal Forebrain Cholinergic Lesions Disrupt Increments but Not Decrements in Conditioned Stimulus Processing.** *J Neurosci.* 15: 7315-7322.
- Chudasama, Y. i Muir, J. L. (1997). **A Behavioural Analysis of the Delayed Non-Matching to Position Task: The Effects of Scopolamine, Lesions of the Fornix and of the Prelimbic Region on Mediating Behaviours by Rats.** *Psychopharmacology (Berl).* 134: 73-82.
- Chudasama, Y., Bussey, T. J. i Muir, J. L. (2001). **Effects of Selective Thalamic and Prelimbic Cortex Lesions on Two Types of Visual Discrimination and Reversal Learning.** *Eur J Neurosci.* 14: 1009-1020.
- Chudasama, Y., Baunez, C. i Robbins, T. W. (2003). **Functional Disconnection of the Medial Prefrontal Cortex and Subthalamic Nucleus in Attentional Performance: Evidence for Corticosubthalamic Interaction.** *J Neurosci.* 23: 5477-5485.
- Chudasama, Y., Dalley, J. W., Nathwani, F., Bouger, P. i Robbins, T. W. (2004). **Cholinergic Modulation of Visual Attention and Working Memory: Dissociable Effects of Basal Forebrain 192-IgG-Saporin Lesions and Intraprefrontal Infusions of Scopolamine.** *Learn Mem.* 11: 78-86.

D

- Da Cunha, C., Roozendaal, B., Vazdarjanova, A. i McGaugh, J. L. (1999). **Microinfusions of Flumazenil into the Basolateral but Not the Central Nucleus of the Amygdala Enhance Memory Consolidation in Rats.** *Neurobiol Learn Mem.* 72: 1-7.
- Daenen, E. W., Van der Heyden, J. A., Kruse, C. G., Wolterink, G. i Van Ree, J. M. (2001). **Adaptation and Habituation to an Open Field and Responses to Various Stressful Events in Animals with Neonatal Lesions in the Amygdala or Ventral Hippocampus.** *Brain Res.* 918: 153-165.

- Daitz, H. M. i Powell, T. P. (1954). **Studies of the Connexions of the Fornix System.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 17: 75-82.
- Dalmaz, C., Introini-Collison, I. B. i McGaugh, J. L. (1993). **Noradrenergic and Cholinergic Interactions in the Amygdala and the Modulation of Memory Storage.** *Behav Brain Res.* 58: 167-174.
- Dalley, J. W., McGaughy, J., O'Connell, M. T., Cardinal, R. N., Levita, L. i Robbins, T. W. (2001). **Distinct Changes in Cortical Acetylcholine and Noradrenaline Efflux During Contingent and Noncontingent Performance of a Visual Attentional Task.** *J Neurosci.* 21: 4908-4914.
- Dalley, J. W., Cardinal, R. N. i Robbins, T. W. (2004a). **Prefrontal Executive and Cognitive Functions in Rodents: Neural and Neurochemical Substrates.** *Neurosci Biobehav Rev.* 28: 771-784.
- Dalley, J. W., Theobald, D. E., Bouger, P., Chudasama, Y., Cardinal, R. N. i Robbins, T. W. (2004b). **Cortical Cholinergic Function and Deficits in Visual Attentional Performance in Rats Following 192 Igg-Saporin-Induced Lesions of the Medial Prefrontal Cortex.** *Cereb Cortex.* 14: 922-932.
- Dardou, D., Datiche, F. i Cattarelli, M. (2006). **Fos and Egr1 Expression in the Rat Brain in Response to Olfactory Cue after Taste-Potentiated Odor Aversion Retrieval.** *Learn Mem.* 13: 150-160.
- Darnaudery, M., Koehl, M., Piazza, P. V., Le Moal, M. i Mayo, W. (2000). **Pregnenolone Sulfate Increases Hippocampal Acetylcholine Release and Spatial Recognition.** *Brain Res.* 852: 173-179.
- Darnaudery, M., Pallares, M., Piazza, P. V., Le Moal, M. i Mayo, W. (2002). **The Neurosteroid Pregnenolone Sulfate Infused into the Medial Septum Nucleus Increases Hippocampal Acetylcholine and Spatial Memory in Rats.** *Brain Res.* 951: 237-242.
- Datiche, F. i Cattarelli, M. (1996). **Reciprocal and Topographic Connections between the Piriform and Prefrontal Cortices in the Rat: A Tracing Study Using the B Subunit of the Cholera Toxin.** *Brain Res Bull.* 41: 391-398.
- Davidson, T. L. i Jarrard, L. E. (2004). **The Hippocampus and Inhibitory Learning: A 'Gray' Area?** *Neurosci Biobehav Rev.* 28: 261-271.
- Davis, M. (1992a). **The Role of the Amygdala in Fear and Anxiety.** *Annu Rev Neurosci.* 15: 353-375.
- Davis, M. (1992b). **The Role of the Amygdala in Fear-Potentiated Startle: Implications for Animal Models of Anxiety.** *Trends Pharmacol Sci.* 13: 35-41.
- Davis, M., Falls, W. A., Campeau, S. i Kim, M. (1993). **Fear-Potentiated Startle: A Neural and Pharmacological Analysis.** *Behav Brain Res.* 58: 175-198.
- Davis, M. (1994). **The Role of the Amygdala in Emotional Learning.** *Int Rev Neurobiol.* 36: 225-266.
- de Bruin, J. P., Sanchez-Santed, F., Heinsbroek, R. P., Donker, A. i Postmes, P. (1994). **A Behavioural Analysis of Rats with Damage to the Medial Prefrontal Cortex Using the Morris Water Maze: Evidence for Behavioural Flexibility, but Not for Impaired Spatial Navigation.** *Brain Res.* 652: 323-333.
- de Hoz, L., Knox, J. i Morris, R. G. (2003). **Longitudinal Axis of the Hippocampus: Both Septal and Temporal Poles of the Hippocampus Support Water Maze Spatial Learning Depending on the Training Protocol.** *Hippocampus.* 13: 587-603.
- de Kloet, E. R., Oitzl, M. S. i Joels, M. (1999). **Stress and Cognition: Are Corticosteroids Good or Bad Guys?** *Trends Neurosci.* 22: 422-426.
- De Olmos, J. S. i Ingram, W. R. (1972). **The Projection Field of the Stria Terminalis in the Rat Brain. An Experimental Study.** *J Comp Neurol.* 146: 303-334.
- De Rosa, E. i Hasselmo, M. E. (2000). **Muscarinic Cholinergic Neuromodulation Reduces Proactive Interference between Stored Odor Memories During Associative Learning in Rats.** *Behav Neurosci.* 114: 32-41.
- Decker, M. W., Curzon, P. i Brioni, J. D. (1995). **Influence of Separate and Combined Septal and Amygdala Lesions on Memory, Acoustic Startle, Anxiety, and Locomotor Activity in Rats.** *Neurobiol Learn Mem.* 64: 156-168.
- DeFelipe, J. (2002). **Cortical Interneurons: From Cajal to 2001.** *Prog Brain Res.* 136: 215-238.
- Degenetais, E., Thierry, A. M., Glowinski, J. i Gioanni, Y. (2002). **Electrophysiological Properties of Pyramidal Neurons in the Rat Prefrontal Cortex: An in Vivo Intracellular Recording Study.** *Cereb Cortex.* 12: 1-16.

- Degroot, A. i Treit, D. (2004). **Anxiety Is Functionally Segregated within the Septo-Hippocampal System.** *Brain Res.* 1001: 60-71.
- Delatour, B. i Gisquet-Verrier, P. (1996). **Prelimbic Cortex Specific Lesions Disrupt Delayed-Variable Response Tasks in the Rat.** *Behav Neurosci.* 110: 1282-1298.
- Delatour, B. i Gisquet-Verrier, P. (1999). **Lesions of the Prelimbic-Infralimbic Cortices in Rats Do Not Disrupt Response Selection Processes but Induce Delay-Dependent Deficits: Evidence for a Role in Working Memory?** *Behav Neurosci.* 113: 941-955.
- Delatour, B. i Gisquet-Verrier, P. (2000). **Functional Role of Rat Prelimbic-Infralimbic Cortices in Spatial Memory: Evidence for Their Involvement in Attention and Behavioural Flexibility.** *Behav Brain Res.* 109: 113-128.
- Dias, R., Robbins, T. W. i Roberts, A. C. (1996). **Dissociation in Prefrontal Cortex of Affective and Attentional Shifts.** *Nature.* 380: 69-72.
- Dias, R. i Aggleton, J. P. (2000). **Effects of Selective Excitotoxic Prefrontal Lesions on Acquisition of Nonmatching- and Matching-to-Place in the T-Maze in the Rat: Differential Involvement of the Prelimbic-Infralimbic and Anterior Cingulate Cortices in Providing Behavioural Flexibility.** *Eur J Neurosci.* 12: 4457-4466.
- Dimyan, M. A. i Weinberger, N. M. (1999). **Basal Forebrain Stimulation Induces Discriminative Receptive Field Plasticity in the Auditory Cortex.** *Behav Neurosci.* 113: 691-702.
- Ding, D. C., Gabbott, P. L. i Totterdell, S. (2001). **Differences in the Laminar Origin of Projections from the Medial Prefrontal Cortex to the Nucleus Accumbens Shell and Core Regions in the Rat.** *Brain Res.* 917: 81-89.
- Disterhoft, J. F., Kronforst-Collins, M., Oh, M. M., Power, J. M., Preston, A. R. i Weiss, C. (1999). **Cholinergic Facilitation of Trace Eyeblick Conditioning in Aging Rabbits.** *Life Sci.* 64: 541-548.
- Dobrossy, M. D., Drapeau, E., Aurousseau, C., Le Moal, M., Piazza, P. V. i Abrous, D. N. (2003). **Differential Effects of Learning on Neurogenesis: Learning Increases or Decreases the Number of Newly Born Cells Depending on Their Birth Date.** *Mol Psychiatry.* 8: 974-982.
- Dolorfo, C. L. i Amaral, D. G. (1998a). **Entorhinal Cortex of the Rat: Topographic Organization of the Cells of Origin of the Perforant Path Projection to the Dentate Gyrus.** *J Comp Neurol.* 398: 25-48.
- Dolorfo, C. L. i Amaral, D. G. (1998b). **Entorhinal Cortex of the Rat: Organization of Intrinsic Connections.** *J Comp Neurol.* 398: 49-82.
- Dolleman-Van der Weel, M. J. i Witter, M. P. (2000). **Nucleus Reuniens Thalami Innervates Gamma Aminobutyric Acid Positive Cells in Hippocampal Field Ca1 of the Rat.** *Neurosci Lett.* 278: 145-148.
- Donley, M. P., Schulkin, J. i Rosen, J. B. (2005). **Glucocorticoid Receptor Antagonism in the Basolateral Amygdala and Ventral Hippocampus Interferes with Long-Term Memory of Contextual Fear.** *Behav Brain Res.* 164: 197-205.
- Donoghue, J. P. i Herkenham, M. (1986). **Neostriatal Projections from Individual Cortical Fields Conform to Histochemically Distinct Striatal Compartments in the Rat.** *Brain Res.* 365: 397-403.
- Doralp, S. i Leung, L. S. (2008). **Cholinergic Modulation of Hippocampal Ca1 Basal-Dendritic Long-Term Potentiation.** *Neurobiol Learn Mem.* 90: 382-388.
- Doty, R. L., Bagla, R. i Kim, N. (1999). **Physostigmine Enhances Performance on an Odor Mixture Discrimination Test.** *Physiol Behav.* 65: 801-804.
- Doty, R. L. (2003). **Odor Perception in Neurodegenerative Diseases.** En: Doty, R. L., ed. *Handbook of Olfaction and Gustation.* 2nd ed. Nova York: Marcel Dekker, 479-502.
- Doty, R. L. (2008). **The Olfactory Vector Hypothesis of Neurodegenerative Disease: Is It Viable?** *Ann Neurol.* 63: 7-15.
- Doty, R. L., Bagla, R., Misra, R., Mueller, E. i Kerr, K. L. (2003). **No Influence of Scopolamine Hydrobromide on Odor Detection Performance of Rats.** *Chem Senses.* 28: 761-765.
- Drachman, D. A. i Leavitt, J. (1974). **Human Memory and the Cholinergic System. A Relationship to Aging?** *Arch Neurol.* 30: 113-121.

- Drew, C. J., Kyd, R. J. i Morton, A. J. (2007). **Complexin 1 Knockout Mice Exhibit Marked Deficits in Social Behaviours but Appear to Be Cognitively Normal.** *Hum Mol Genet.* 16: 2288-2305.
- Dringenberg, H. C., Oliveira, D. i Habib, D. (2008). **Predator (Cat Hair)-Induced Enhancement of Hippocampal Long-Term Potentiation in Rats: Involvement of Acetylcholine.** *Learn Mem.* 15: 112-116.
- Dumery, V. i Blozovski, D. (1987). **Development of Amygdaloid Cholinergic Mediation of Passive Avoidance Learning in the Rat. I. Muscarinic Mechanisms.** *Exp Brain Res.* 67: 61-69.
- Durkin, T. P., Messier, C., de Boer, P. i Westerink, B. H. (1992). **Raised Glucose Levels Enhance Scopolamine-Induced Acetylcholine Overflow from the Hippocampus: An in Vivo Microdialysis Study in the Rat.** *Behav Brain Res.* 49: 181-188.
- Dusek, J. A. i Eichenbaum, H. (1997). **The Hippocampus and Memory for Orderly Stimulus Relations.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 94: 7109-7114.
- Dusek, J. A. i Eichenbaum, H. (1998). **The Hippocampus and Transverse Patterning Guided by Olfactory Cues.** *Behav Neurosci.* 112: 762-771.
- Dutar, P., Bassant, M. H., Senut, M. C. i Lamour, Y. (1995). **The Septohippocampal Pathway: Structure and Function of a Central Cholinergic System.** *Physiol Rev.* 75: 393-427.
- Duvarci, S. i Pare, D. (2007). **Glucocorticoids Enhance the Excitability of Principal Basolateral Amygdala Neurons.** *J Neurosci.* 27: 4482-4491.

E

- Eichenbaum, H., Otto, T. i Cohen, N. J. (1992). **The Hippocampus--What Does It Do?** *Behav Neural Biol.* 57: 2-36.
- Eichenbaum, H. (1999). **The Hippocampus and Mechanisms of Declarative Memory.** *Behav Brain Res.* 103: 123-133.
- Eichenbaum, H. (2000). **A Cortical-Hippocampal System for Declarative Memory.** *Nat Rev Neurosci.* 1: 41-50.
- Elaagouby, A., Ravel, N. i Gervais, R. (1991). **Cholinergic Modulation of Excitability in the Rat Olfactory Bulb: Effect of Local Application of Cholinergic Agents on Evoked Field Potentials.** *Neuroscience.* 45: 653-662.
- Elaagouby, A. i Gervais, R. (1992). **Ach-Induced Long-Lasting Enhancement in Excitability of the Olfactory Bulb.** *Neuroreport.* 3: 10-12.
- Elvander, E., Schott, P. A., Sandin, J., Bjelke, B., Kehr, J., Yoshitake, T. i Ogren, S. O. (2004). **Intraseptal Muscarinic Ligands and Galanin: Influence on Hippocampal Acetylcholine and Cognition.** *Neuroscience.* 126: 541-557.
- Elvander, E. i Ogren, S. O. (2005). **Medial Septal Galanin and Acetylcholine: Influence on Hippocampal Acetylcholine and Spatial Learning.** *Neuropeptides.* 39: 245-248.
- Esclassan, F., Coutureau, E., Di Scala, G. i Marchand, A. R. (2008). **Differential Contribution of Dorsal and Ventral Hippocampus to Trace and Delay Fear Conditioning.** *Hippocampus.*
- Everitt, B. J. i Robbins, T. W. (1992). **Amygdalo-ventral striatal interactions and reward-related processes.** En: *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Mental Dysfunction.* (ed. J. P. Aggleton), pp:401-430.
- Everitt, B. J. i Robbins, T. W. (1997). **Central Cholinergic Systems and Cognition.** *Annu Rev Psychol.* 48: 649-684.
- Everitt, B. J., Cardinal, R. N., Parkinson, J. A. i Robbins, T. W. (2003). **Appetitive Behavior: Impact of Amygdala-Dependent Mechanisms of Emotional Learning.** *Ann N Y Acad Sci.* 985: 233-250.

F

- Faber, E. S., Callister, R. J. i Sah, P. (2001). **Morphological and Electrophysiological Properties of Principal Neurons in the Rat Lateral Amygdala in Vitro.** *J Neurophysiol.* 85: 714-723.

- Fadda, F., Melis, F. i Stancampiano, R. (1996). **Increased Hippocampal Acetylcholine Release During a Working Memory Task.** *Eur J Pharmacol.* 307: R1-2.
- Fadda, F., Cocco, S. i Stancampiano, R. (2000). **Hippocampal Acetylcholine Release Correlates with Spatial Learning Performance in Freely Moving Rats.** *Neuroreport.* 11: 2265-2269.
- Fanselow, M. S. i Kim, J. J. (1994). **Acquisition of Contextual Pavlovian Fear Conditioning Is Blocked by Application of an Nmda Receptor Antagonist D,L-2-Amino-5-Phosphonovaleric Acid to the Basolateral Amygdala.** *Behav Neurosci.* 108: 210-212.
- Fanselow, M. S. i Gale, G. D. (2003). **The Amygdala, Fear, and Memory.** *Ann N Y Acad Sci.* 985: 125-134.
- Farb, C. R. i LeDoux, J. E. (1997). **Nmda and Ampa Receptors in the Lateral Nucleus of the Amygdala Are Postsynaptic to Auditory Thalamic Afferents.** *Synapse.* 27: 106-121.
- Farb, C. R. i Ledoux, J. E. (1999). **Afferents from Rat Temporal Cortex Synapse on Lateral Amygdala Neurons That Express Nmda and Ampa Receptors.** *Synapse.* 33: 218-229.
- Farr, S. A., Banks, W. A. i Morley, J. E. (2000). **Estradiol Potentiates Acetylcholine and Glutamate-Mediated Post-Trial Memory Processing in the Hippocampus.** *Brain Res.* 864: 263-269.
- Faulkes, C. G. (1999). **Social transmission of information in a eusocial rodent, the naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*).** *In* Mammalian social learning: Comparative and ecological perspectives. H. O. Box i K. R. Gibson, editors. Cambridge University Press, Cambridge, England. 205-220.
- Faure, A., Conde, F., Cheruel, F. i el Massioui, N. (2006). **Learning-Dependent Activation of Fra-1: Involvement of Ventral Hippocampus and Snc/Vta Complex in Learning and Habit Formation.** *Brain Res Bull.* 68: 233-248.
- Feig, S. i Lipton, P. (1993). **Pairing the Cholinergic Agonist Carbachol with Patterned Schaffer Collateral Stimulation Initiates Protein Synthesis in Hippocampal Ca1 Pyramidal Cell Dendrites Via a Muscarinic, Nmda-Dependent Mechanism.** *J Neurosci.* 13: 1010-1021.
- Felix, R. i Levin, E. D. (1997). **Nicotinic Antagonist Administration into the Ventral Hippocampus and Spatial Working Memory in Rats.** *Neuroscience.* 81: 1009-1017.
- Feltenstein, M. W. i See, R. E. (2007). **Nmda Receptor Blockade in the Basolateral Amygdala Disrupts Consolidation of Stimulus-Reward Memory and Extinction Learning During Reinstatement of Cocaine-Seeking in an Animal Model of Relapse.** *Neurobiol Learn Mem.* 88: 435-444.
- Ferbinteanu, J. i McDonald, R. J. (2000). **Dorsal and Ventral Hippocampus: Same or Different?.** *Psychobiology.* 11: 187-200.
- Ferbinteanu, J. i McDonald, R. J. (2001). **Dorsal/Ventral Hippocampus, Fornix, and Conditioned Place Preference.** *Hippocampus.* 28(3): 314-324.
- Ferbinteanu, J., Ray, C. i McDonald, R. J. (2003). **Both Dorsal and Ventral Hippocampus Contribute to Spatial Learning in Long-Evans Rats.** *Neurosci Lett.* 345: 131-135.
- Ferguson, G. D., Anagnostaras, S. G., Silva, A. J. i Herschman, H. R. (2000). **Deficits in Memory and Motor Performance in Synaptotagmin Iv Mutant Mice.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97: 5598-5603.
- Ferino, F., Thierry, A. M., Saffroy, M. i Glowinski, J. (1987). **Interhemispheric and Subcortical Collaterals of Medial Prefrontal Cortical Neurons in the Rat.** *Brain Res.* 417: 257-266.
- Ferreira, G., Gervais, R., Durkin, T. P. i Levy, F. (1999). **Postacquisition Scopolamine Treatments Reveal the Time Course for the Formation of Lamb Odor Recognition Memory in Parturient Ewes.** *Behav Neurosci.* 113: 136-142.
- Ferreira, G., Meurisse, M., Gervais, R., Ravel, N. i Levy, F. (2001). **Extensive Immunolesions of Basal Forebrain Cholinergic System Impair Offspring Recognition in Sheep.** *Neuroscience.* 106: 103-116.
- Ferreira, G., Gutierrez, R., De La Cruz, V. i Bermudez-Rattoni, F. (2002). **Differential Involvement of Cortical Muscarinic and Nmda Receptors in Short- and Long-Term Taste Aversion Memory.** *Eur J Neurosci.* 16: 1139-1145.
- Ferron, A., Thierry, A. M., Le Douarin, C. i Glowinski, J. (1984). **Inhibitory Influence of the Mesocortical Dopaminergic System on Spontaneous Activity or Excitatory Response Induced from the Thalamic Mediodorsal Nucleus in the Rat Medial Prefrontal Cortex.** *Brain Res.* 302: 257-265.

- Ferry, B., Sandner, G. i Di Scala, G. (1995). **Neuroanatomical and Functional Specificity of the Basolateral Amygdaloid Nucleus in Taste-Potentiated Odor Aversion.** *Neurobiol Learn Mem.* 64: 169-180.
- Ferry, B. i Di Scala, G. (1997). **Bicuculline Administration into Basolateral Amygdala Facilitates Trace Conditioning of Odor Aversion in the Rat.** *Neurobiol Learn Mem.* 67: 80-83.
- Ferry, B. i McGaugh, J. L. (1999). **Clenbuterol Administration into the Basolateral Amygdala Post-Training Enhances Retention in an Inhibitory Avoidance Task.** *Neurobiol Learn Mem.* 72: 8-12.
- Ferry, B., Roozendaal, B. i McGaugh, J. L. (1999a). **Involvement of Alpha1-Adrenoceptors in the Basolateral Amygdala in Modulation of Memory Storage.** *Eur J Pharmacol.* 372: 9-16.
- Ferry, B., Roozendaal, B. i McGaugh, J. L. (1999b). **Basolateral Amygdala Noradrenergic Influences on Memory Storage Are Mediated by an Interaction between Beta- and Alpha1-Adrenoceptors.** *J Neurosci.* 19: 5119-5123.
- Ferry, B., Roozendaal, B. i McGaugh, J. L. (1999c). **Role of Norepinephrine in Mediating Stress Hormone Regulation of Long-Term Memory Storage: A Critical Involvement of the Amygdala.** *Biol Psychiatry.* 46: 1140-1152.
- Ferry, B. i Di Scala, G. (2000). **Basolateral Amygdala Nmda Receptors Are Selectively Involved in the Acquisition of Taste-Potentiated Odor Aversion in the Rat.** *Behav Neurosci.* 114: 1005-1010.
- Ferry, B. i McGaugh, J. L. (2000). **Role of Amygdala Norepinephrine in Mediating Stress Hormone Regulation of Memory Storage.** *Acta Pharmacol Sin.* 21: 481-493.
- Fibiger, H. C. (1982). **The Organization and Some Projections of Cholinergic Neurons of the Mammalian Forebrain.** *Brain Res.* 257: 327-388.
- Fletcher, M. L. i Wilson, D. A. (2002). **Experience Modifies Olfactory Acuity: Acetylcholine-Dependent Learning Decreases Behavioral Generalization between Similar Odorants.** *J Neurosci.* 22: RC201.
- Floyd, N. S., Price, J. L., Ferry, A. T., Keay, K. A. i Bandler, R. (2000). **Orbitomedial Prefrontal Cortical Projections to Distinct Longitudinal Columns of the Periaqueductal Gray in the Rat.** *J Comp Neurol.* 422: 556-578.
- Floyd, N. S., Price, J. L., Ferry, A. T., Keay, K. A. i Bandler, R. (2001). **Orbitomedial Prefrontal Cortical Projections to Hypothalamus in the Rat.** *J Comp Neurol.* 432: 307-328.
- Forkman, B. (1991). **Social facilitation is shown by gerbils when presented with novel but no with familiar food.** *Anim Behav.* 42:860-861.
- Freund, T. F. i Buzsaki, G. (1996). **Interneurons of the Hippocampus.** *Hippocampus.* 6: 347-470.
- Fritts, M. E., Asbury, E. T., Horton, J. E. i Isaac, W. L. (1998). **Medial Prefrontal Lesion Deficits Involving or Sparing the Prelimbic Area in the Rat.** *Physiol Behav.* 64: 373-380.
- Fuchs, R. A. i See, R. E. (2002). **Basolateral Amygdala Inactivation Abolishes Conditioned Stimulus- and Heroin-Induced Reinstatement of Extinguished Heroin-Seeking Behavior in Rats.** *Psychopharmacology (Berl).* 160: 425-433.
- Fuchs, R. A., Weber, S. M., Rice, H. J. i Neisewander, J. L. (2002). **Effects of Excitotoxic Lesions of the Basolateral Amygdala on Cocaine-Seeking Behavior and Cocaine Conditioned Place Preference in Rats.** *Brain Res.* 929: 15-25.
- Fuchs, R. A., Feltenstein, M. W. i See, R. E. (2006). **The Role of the Basolateral Amygdala in Stimulus-Reward Memory and Extinction Memory Consolidation and in Subsequent Conditioned Cued Reinstatement of Cocaine Seeking.** *Eur J Neurosci.* 23: 2809-2813.
- Fujishiro, H., Umegaki, H., Suzuki, Y., Oohara-Kurotani, S., Yamaguchi, Y. i Iguchi, A. (2005). **Dopamine D2 Receptor Plays a Role in Memory Function: Implications of Dopamine-Acetylcholine Interaction in the Ventral Hippocampus.** *Psychopharmacology (Berl).* 182: 253-261.
- Fuster, J. M. (1997) **The Prefrontal Cortex. Anatomy, Physiology and Neuropsychology of the Frontal Lobe.** Philadelphia-New York: Lippincott-Raven
- Fuster, J. M. (2001). **The Prefrontal Cortex--an Update: Time Is of the Essence.** *Neuron.* 30: 319-333.

G

- Gabbott, P., Headlam, A. i Busby, S. (2002). **Morphological Evidence That Ca1 Hippocampal Afferents Monosynaptically Innervate Pv-Containing Neurons and Nadph-Diaphorase Reactive Cells in the Medial Prefrontal Cortex (Areas 25/32) of the Rat.** *Brain Res.* 946: 314-322.
- Gabbott, P. L., Warner, T. A., Jays, P. R., Salway, P. i Busby, S. J. (2005). **Prefrontal Cortex in the Rat: Projections to Subcortical Autonomic, Motor, and Limbic Centers.** *J Comp Neurol.* 492: 145-177.
- Gaffan, D. (1974). **Recognition Impaired and Association Intact in the Memory of Monkeys after Transection of the Fornix.** *J Comp Physiol Psychol.* 86: 1100-1109.
- Gage, F. H. i Thompson, R. G. (1980). **Differential Distribution of Norepinephrine and Serotonin Along the Dorsal-Ventral Axis of the Hippocampal Formation.** *Brain Res Bull.* 5: 771-773.
- Gais, S. i Born, J. (2004). **Low Acetylcholine During Slow-Wave Sleep Is Critical for Declarative Memory Consolidation.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101: 2140-2144.
- Gale, G. D., Anagnostaras, S. G. i Fanselow, M. S. (2001). **Cholinergic Modulation of Pavlovian Fear Conditioning: Effects of Intrahippocampal Scopolamine Infusion.** *Hippocampus.* 11: 371-376.
- Gale, G. D., Anagnostaras, S. G., Godsil, B. P., Mitchell, S., Nozawa, T., Sage, J. R., Wiltgen, B. i Fanselow, M. S. (2004). **Role of the Basolateral Amygdala in the Storage of Fear Memories across the Adult Lifetime of Rats.** *J Neurosci.* 24: 3810-3815.
- Galef, B. G., Jr. i Wigmore, S. R. (1983) **Transfer of information concerning distant foods: a laboratory investigation of the "information-centre" hypothesis.** *Ann. Behav.* 31:748-758.
- Galef, B. G., Jr., Kennett, D. J. i Wigmore, S. R. (1984). **Transfer of information concerning distant foods in rats: a robust phenomenon.** *Anim Learn Behav.* 12(3):292-296.
- Galef, B. G., Jr., Kennett, D. J. i Stein, M. (1985). **Demonstrator influence on observer diet preference: effects of simple exposure and the presence of a demonstrator.** *Anim Learn Behav.* 13:25-30.
- Galef, B. G., Jr., Mason, J. R., Preti, G. i Bean, N. J. (1988). **Carbon Disulfide: A Semiochemical Mediating Socially-Induced Diet Choice in Rats.** *Physiol Behav.* 42: 119-124.
- Galef, B. G., Jr. (1989). **Enduring Social Enhancement of Rats' Preferences for the Palatable and the Piquant.** *Appetite.* 13: 81-92.
- Galef, B. G., Jr. (1993). **Functions of social learning about food: A causal analysis of effects of diet novelty on diet preference.** *Anim Behav.* 46:257-265.
- Galef, B. G., Jr. i Whiskin, E. E. (1994). **Passage of time reduces effects of familiarity on social learning: Functional implications.** *Anim Behav.* 48(1057-1062).
- Galef, B. G., Jr. i Whiskin, E. E. (1998). **Limits on Social Influence on Food Choices of Norway Rats.** *Anim Behav.* 56: 1015-1020.
- Galef, B. G., Jr., Rudolf, B., Whiskin, E. E., Choleris, E., Mainardi, M. i Valsecchi, P. (1998). **Familiarity and relatedness: Effects on social learning about foods by Norway rats and Mongolian gerbils.** *Anim Learn Behav.* 26:448-454.
- Galef, B. G., Jr. i Whiskin, E. E. (2003). **Socially Transmitted Food Preferences Can Be Used to Study Long-Term Memory in Rats.** *Learn Behav.* 31: 160-164.
- Galef, B. G., Jr. (2005). **Social learning.** *In* The Behavior of the Laboratory Rat: A Handbook with Tests. I. Q. Whishaw i B. Kolb, editors. Oxford University Press, New York, USA. pp. 363-370.
- Galef, B. G., Jr., Lee, W. Y. i Whiskin, E. E. (2005). **Lack of Interference in Long-Term Memory for Socially Learned Food Preferences in Rats (Rattus Norvegicus).** *J Comp Psychol.* 119: 131-135.
- Galvez, R., Mesches, M. H. i McGaugh, J. L. (1996). **Norepinephrine Release in the Amygdala in Response to Footshock Stimulation.** *Neurobiol Learn Mem.* 66: 253-257.
- Gallagher, M., Graham, P. W. i Holland, P. C. (1990). **The Amygdala Central Nucleus and Appetitive Pavlovian Conditioning: Lesions Impair One Class of Conditioned Behavior.** *J Neurosci.* 10: 1906-1911.
- Gallagher, M. i Holland, P. C. (1994). **The Amygdala Complex: Multiple Roles in Associative Learning and Attention.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 91: 11771-11776.

- Gallagher, M. i Chiba, A. A. (1996). **The Amygdala and Emotion.** *Curr Opin Neurobiol.* 6: 221-227.
- Gallo, M., Roldan, G. i Bures, J. (1992). **Differential Involvement of Gustatory Insular Cortex and Amygdala in the Acquisition and Retrieval of Conditioned Taste Aversion in Rats.** *Behav Brain Res.* 52: 91-97.
- Ganaraja, B. i Jeganathan, P. S. (1999). **Increased Sweet Taste Preference Following the Lesion of Basolateral Nucleus of Amygdala (Bla) in Rat.** *Indian J Physiol Pharmacol.* 43: 443-448.
- Ganaraja, B. i Jeganathan, P. S. (2000). **Effect of Basolateral Amygdala & Ventromedial Hypothalamic Lesions on Ingestion & Taste Preference in Rat.** *Indian J Med Res.* 112: 65-70.
- Garcia, R., Chang, C. H. i Maren, S. (2006). **Electrolytic Lesions of the Medial Prefrontal Cortex Do Not Interfere with Long-Term Memory of Extinction of Conditioned Fear.** *Learn Mem.* 13: 14-17.
- Ghashghaei, H. T. i Barbas, H. (2002). **Pathways for Emotion: Interactions of Prefrontal and Anterior Temporal Pathways in the Amygdala of the Rhesus Monkey.** *Neuroscience.* 115: 1261-1279.
- Gass, P., Wolfer, D. P., Balschun, D., Rudolph, D., Frey, U., Lipp, H. P. i Schutz, G. (1998). **Deficits in Memory Tasks of Mice with Creb Mutations Depend on Gene Dosage.** *Learn Mem.* 5: 274-288.
- Gaykema, R. P., Luiten, P. G., Nyakas, C. i Traber, J. (1990). **Cortical Projection Patterns of the Medial Septum-Diagonal Band Complex.** *J Comp Neurol.* 293: 103-124.
- Gaykema, R. P., van Weeghel, R., Hersh, L. B. i Luiten, P. G. (1991). **Prefrontal Cortical Projections to the Cholinergic Neurons in the Basal Forebrain.** *J Comp Neurol.* 303: 563-583.
- Ge, S. i Dani, J. A. (2005). **Nicotinic Acetylcholine Receptors at Glutamate Synapses Facilitate Long-Term Depression or Potentiation.** *J Neurosci.* 25: 6084-6091.
- Gertz, S. D., Lindenberg, R. i Piavis, G. W. (1972). **Structural Variations in the Rostral Human Hippocampus.** *Johns Hopkins Med J.* 130: 367-376.
- Gewirtz, J. C., Falls, W. A. i Davis, M. (1997). **Normal Conditioned Inhibition and Extinction of Freezing and Fear-Potentiated Startle Following Electrolytic Lesions of Medial Prefrontal Cortex in Rats.** *Behav Neurosci.* 111: 712-726.
- Gheusi, G., Bluthé, R. M., Goodall, G. i Dantzer, R. (1994). **Ethological Study of the Effects of Tetrahydroaminoacridine (Tha) on Social Recognition in Rats.** *Psychopharmacology (Berl).* 114: 644-650.
- Ghoneim, M. M. i Mewaldt, S. P. (1975). **Effects of Diazepam and Scopolamine on Storage, Retrieval and Organizational Processes in Memory.** *Psychopharmacologia.* 44: 257-262.
- Giese, K. P., Storm, J. F., Reuter, D., Fedorov, N. B., Shao, L. R., Leicher, T., Pongs, O. i Silva, A. J. (1998). **Reduced K⁺ Channel Inactivation, Spike Broadening, and after-Hyperpolarization in Kvbeta1.1-Deficient Mice with Impaired Learning.** *Learn Mem.* 5: 257-273.
- Gilbert, P. E., Campbell, A. i Kesner, R. P. (2003). **The Role of the Amygdala in Conditioned Flavor Preference.** *Neurobiol Learn Mem.* 79: 118-121.
- Gill, T. M., Masters, J., Sarter, M., i Givens, B. (1999). **The role of acetylcholine within the medial prefrontal and posterior parietal cortices during sustained visual attention in the rat.** *Soc Neurosci Abstr.* 25:1895.
- Gill, T. M., Sarter, M. i Givens, B. (2000). **Sustained Visual Attention Performance-Associated Prefrontal Neuronal Activity: Evidence for Cholinergic Modulation.** *J Neurosci.* 20: 4745-4757.
- Gisquet-Verrier, P. i Delatour, B. (2006). **The Role of the Rat Prelimbic/Infralimbic Cortex in Working Memory: Not Involved in the Short-Term Maintenance but in Monitoring and Processing Functions.** *Neuroscience.* 141: 585-596.
- Gold, P. E. (2003). **Acetylcholine Modulation of Neural Systems Involved in Learning and Memory.** *Neurobiol Learn Mem.* 80: 194-210.
- Goldman-Rakic, P. S., Selemon, L. D. i Schwartz, M. L. (1984). **Dual Pathways Connecting the Dorsolateral Prefrontal Cortex with the Hippocampal Formation and Parahippocampal Cortex in the Rhesus Monkey.** *Neuroscience.* 12: 719-743.

- Gonzalo-Ruiz, A., Alonso, A., Sanz, J. M. i Llinas, R. R. (1992). **Afferent Projections to the Mammillary Complex of the Rat, with Special Reference to Those from Surrounding Hypothalamic Regions.** *J Comp Neurol.* 321: 277-299.
- Goosens, K. A. i Maren, S. (2003). **Pretraining Nmda Receptor Blockade in the Basolateral Complex, but Not the Central Nucleus, of the Amygdala Prevents Savings of Conditional Fear.** *Behav Neurosci.* 117: 738-750.
- Gorman, L. K., Pang, K., Frick, K. M., Givens, B. i Olton, D. S. (1994). **Acetylcholine Release in the Hippocampus: Effects of Cholinergic and Gabaergic Compounds in the Medial Septal Area.** *Neurosci Lett.* 166: 199-202.
- Gould, E., Beylin, A., Tanapat, P., Reeves, A. i Shors, T. J. (1999). **Learning Enhances Adult Neurogenesis in the Hippocampal Formation.** *Nat Neurosci.* 2: 260-265.
- Granon, S., Vidal, C., Thinus-Blanc, C., Changeux, J. P. i Poucet, B. (1994). **Working Memory, Response Selection, and Effortful Processing in Rats with Medial Prefrontal Lesions.** *Behav Neurosci.* 108: 883-891.
- Granon, S. i Poucet, B. (1995). **Medial Prefrontal Lesions in the Rat and Spatial Navigation: Evidence for Impaired Planning.** *Behav Neurosci.* 109: 474-484.
- Granon, S., Poucet, B., Thinus-Blanc, C., Changeux, J. P. i Vidal, C. (1995). **Nicotinic and Muscarinic Receptors in the Rat Prefrontal Cortex: Differential Roles in Working Memory, Response Selection and Effortful Processing.** *Psychopharmacology (Berl).* 119: 139-144.
- Granon, S., Hardouin, J., Courtier, A. i Poucet, B. (1998). **Evidence for the Involvement of the Rat Prefrontal Cortex in Sustained Attention.** *Q J Exp Psychol B.* 51: 219-233.
- Granon, S. i Poucet, B. (2000) **Involvement of the rat prefrontal cortex in cognitive functions: A central role of the prelimbic area.** *Psychobiology.* 28:229-237.
- Granon, S., Passetti, F., Thomas, K. L., Dalley, J. W., Everitt, B. J. i Robbins, T. W. (2000). **Enhanced and Impaired Attentional Performance after Infusion of D1 Dopaminergic Receptor Agents into Rat Prefrontal Cortex.** *J Neurosci.* 20: 1208-1215.
- Grastyan, E., Lissak, K., Madarasz, I. i Donhoffer, H. (1959). **Hippocampal Electrical Activity During the Development of Conditioned Reflexes.** *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 11: 409-430.
- Gray, J. A. (1982). **The neuropsychology of anxiety: an inquiry into the function of the septo-hippocampal system.** Oxford University Press, Oxford.
- Gray, T. S. i Bingaman, E. W. (1996). **The Amygdala: Corticotropin-Releasing Factor, Steroids, and Stress.** *Crit Rev Neurobiol.* 10: 155-168.
- Greatrex, R. M. i Phillipson, O. T. (1982). **Demonstration of Synaptic Input from Prefrontal Cortex to the Habenula I the Rat.** *Brain Res.* 238: 192-197.
- Green, A., Ellis, K. A., Ellis, J., Bartholomeusz, C. F., Ilic, S., Croft, R. J., Phan, K. L. i Nathan, P. J. (2005). **Muscarinic and Nicotinic Receptor Modulation of Object and Spatial N-Back Working Memory in Humans.** *Pharmacol Biochem Behav.* 81: 575-584.
- Green, J. D. i Arduini, A. A. (1954). **Hippocampal Electrical Activity in Arousal.** *J Neurophysiol.* 17: 533-557.
- Greuel, J. M., Luhmann, H. J. i Singer, W. (1988). **Pharmacological Induction of Use-Dependent Receptive Field Modifications in the Visual Cortex.** *Science.* 242: 74-77.
- Groenewegen, H. J., Vermeulen-Van der Zee, E., te Kortschot, A. i Witter, M. P. (1987). **Organization of the Projections from the Subiculum to the Ventral Striatum in the Rat. A Study Using Anterograde Transport of Phaseolus Vulgaris Leucoagglutinin.** *Neuroscience.* 23: 103-120.
- Groenewegen, H. J. (1988). **Organization of the Afferent Connections of the Mediodorsal Thalamic Nucleus in the Rat, Related to the Mediodorsal-Prefrontal Topography.** *Neuroscience.* 24: 379-431.
- Groenewegen, H. J., Galis-de Graaf, Y. i Smeets, W. J. (1999). **Integration and Segregation of Limbic Cortico-Striatal Loops at the Thalamic Level: An Experimental Tracing Study in Rats.** *J Chem Neuroanat.* 16: 167-185.
- Groenewegen, H. J. i Uylings, H. B. (2000). **The Prefrontal Cortex and the Integration of Sensory, Limbic and Autonomic Information.** *Prog Brain Res.* 126: 3-28.

- Grover, C. A., Kixmiller, J. S., Erickson, C. A., Becker, A. H., Davis, S. F. i Nallan, G. B. (1988). **The social transmission of information concerning aversively conditioned liquids.** *Psychol Rep.* 38:557-566.
- Grunwald, T., Lehnertz, K., Heinze, H. J., Helmstaedter, C. i Elger, C. E. (1998). **Verbal novelty detection within the human hippocampus proper.** *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 95(6): 3193-3197.
- Gu, Q. i Singer, W. (1989). **The Role of Muscarinic Acetylcholine Receptors in Ocular Dominance Plasticity.** *Exs.* 57: 305-314.
- Gu, Q. i Singer, W. (1993). **Effects of Intracortical Infusion of Anticholinergic Drugs on Neuronal Plasticity in Kitten Striate Cortex.** *Eur J Neurosci.* 5: 475-485.
- Gu, Q. (2002). **Neuromodulatory Transmitter Systems in the Cortex and Their Role in Cortical Plasticity.** *Neuroscience.* 111: 815-835.
- Gulledge, A. T. i Kawaguchi, Y. (2007). **Phasic Cholinergic Signaling in the Hippocampus: Functional Homology with the Neocortex?** *Hippocampus.* 17: 327-332.
- Gulyas, A. I., Toth, K., McBain, C. J. i Freund, T. F. (1998). **Stratum Radiatum Giant Cells: A Type of Principal Cell in the Rat Hippocampus.** *Eur J Neurosci.* 10: 3813-3822.
- Guterman, A. i Richter-Levin, G. (2006). **Neuromodulators of Ltp and Ncams in the Amygdala and Hippocampus in Response to Stress.** *Exs.* 98: 137-148.
- Gutierrez, R., Rodriguez-Ortiz, C. J., De La Cruz, V., Nunez-Jaramillo, L. i Bermudez-Rattoni, F. (2003a). **Cholinergic Dependence of Taste Memory Formation: Evidence of Two Distinct Processes.** *Neurobiol Learn Mem.* 80: 323-331.
- Gutierrez, R., Tellez, L. A. i Bermudez-Rattoni, F. (2003b). **Blockade of Cortical Muscarinic but Not Nmda Receptors Prevents a Novel Taste from Becoming Familiar.** *Eur J Neurosci.* 17: 1556-1562.
- Gutierrez, R., De la Cruz, V., Rodriguez-Ortiz, C. J. i Bermudez-Rattoni, F. (2004). **Perirhinal Cortex Muscarinic Receptor Blockade Impairs Taste Recognition Memory Formation.** *Learn Mem.* 11: 95-101.

H

- Hahn, B., Shoaib, M. i Stolerman, I. P. (2003). **Involvement of the Prefrontal Cortex but Not the Dorsal Hippocampus in the Attention-Enhancing Effects of Nicotine in Rats.** *Psychopharmacology (Berl).* 168: 271-279.
- Hale, M. W., Hay-Schmidt, A., Mikkelsen, J. D., Poulsen, B., Shekhar, A. i Lowry, C. A. (2008). **Exposure to an Open-Field Arena Increases C-Fos Expression in a Distributed Anxiety-Related System Projecting to the Basolateral Amygdaloid Complex.** *Neuroscience.* 155: 659-672.
- Hall, E. (1972). **The Amygdala of the Cat: A Golgi Study.** *Z Zellforsch Mikrosk Anat.* 134: 439-458.
- Harati, H., Barbelivien, A., Cosquer, B., Majchrzak, M. i Cassel, J. C. (2008). **Selective Cholinergic Lesions in the Rat Nucleus Basalis Magnocellularis with Limited Damage in the Medial Septum Specifically Alter Attention Performance in the Five-Choice Serial Reaction Time Task.** *Neuroscience.* 153: 72-83.
- Hasselmo, M. E. i Bower, J. M. (1992). **Cholinergic Suppression Specific to Intrinsic Not Afferent Fiber Synapses in Rat Piriform (Olfactory) Cortex.** *J Neurophysiol.* 67: 1222-1229.
- Hasselmo, M. E. i Barkai, E. (1995). **Cholinergic Modulation of Activity-Dependent Synaptic Plasticity in the Piriform Cortex and Associative Memory Function in a Network Biophysical Simulation.** *J Neurosci.* 15: 6592-6604.
- Hasselmo, M. E. (1999). **Neuromodulation: Acetylcholine and Memory Consolidation.** *Trends Cogn Sci.* 3: 351-359.
- Hasselmo, M. E. i McGaughy, J. (2004). **High Acetylcholine Levels Set Circuit Dynamics for Attention and Encoding and Low Acetylcholine Levels Set Dynamics for Consolidation.** *Prog Brain Res.* 145: 207-231.

- Hasselmo, M. E. (2006). **The Role of Acetylcholine in Learning and Memory.** *Curr Opin Neurobiol.* 16: 710-715.
- Hassert, D. L., Miyashita, T. i Williams, C. L. (2004). **The Effects of Peripheral Vagal Nerve Stimulation at a Memory-Modulating Intensity on Norepinephrine Output in the Basolateral Amygdala.** *Behav Neurosci.* 118: 79-88.
- Hatfield, T., Graham, P. W. i Gallagher, M. (1992). **Taste-Potentiated Odor Aversion Learning: Role of the Amygdaloid Basolateral Complex and Central Nucleus.** *Behav Neurosci.* 106: 286-293.
- Hatfield, T. i Gallagher, M. (1995). **Taste-Potentiated Odor Conditioning: Impairment Produced by Infusion of an N-Methyl-D-Aspartate Antagonist into Basolateral Amygdala.** *Behav Neurosci.* 109: 663-668.
- Hatfield, T., Han, J. S., Conley, M., Gallagher, M. i Holland, P. (1996). **Neurotoxic Lesions of Basolateral, but Not Central, Amygdala Interfere with Pavlovian Second-Order Conditioning and Reinforcer Devaluation Effects.** *J Neurosci.* 16: 5256-5265.
- Hatfield, T. i McGaugh, J. L. (1999). **Norepinephrine Infused into the Basolateral Amygdala Posttraining Enhances Retention in a Spatial Water Maze Task.** *Neurobiol Learn Mem.* 71: 232-239.
- Hatfield, T., Spanis, C. i McGaugh, J. L. (1999). **Response of Amygdalar Norepinephrine to Footshock and Gabaergic Drugs Using in Vivo Microdialysis and Hplc.** *Brain Res.* 835: 340-345.
- Heidbreder, C. A. i Groenewegen, H. J. (2003). **The Medial Prefrontal Cortex in the Rat: Evidence for a Dorso-Ventral Distinction Based Upon Functional and Anatomical Characteristics.** *Neurosci Biobehav Rev.* 27: 555-579.
- Helmstetter, F. J. i Bellgowan, P. S. (1994). **Effects of Muscimol Applied to the Basolateral Amygdala on Acquisition and Expression of Contextual Fear Conditioning in Rats.** *Behav Neurosci.* 108: 1005-1009.
- Henke, P. G. (1990). **Hippocampal Pathway to the Amygdala and Stress Ulcer Development.** *Brain Res Bull.* 25: 691-695.
- Herdegen, T. i Leah, J. D. (1998). **Inducible and Constitutive Transcription Factors in the Mammalian Nervous System: Control of Gene Expression by Jun, Fos and Krox, and Creb/Atf Proteins.** *Brain Res Brain Res Rev.* 28: 370-490.
- Herkenham, M. (1978). **The Connections of the Nucleus Reuniens Thalami: Evidence for a Direct Thalamo-Hippocampal Pathway in the Rat.** *J Comp Neurol.* 177: 589-610.
- Herman, J. P., Dolgas, C. M. i Carlson, S. L. (1998). **Ventral Subiculum Regulates Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical and Behavioural Responses to Cognitive Stressors.** *Neuroscience.* 86: 449-459.
- Herrera, D. G. i Robertson, H. A. (1996). **Activation of C-Fos in the Brain.** *Prog Neurobiol.* 50: 83-107.
- Herz, A. (1960). **[the Significance of Bahng for the Effect of Scopolamine and Similar Substances on Conditioned Reactions.]** *Z Biol.* 112: 104-112.
- Hess, U. S., Gall, C. M., Granger, R. i Lynch, G. (1997). **Differential Patterns of C-Fos Mrna Expression in Amygdala During Successive Stages of Odor Discrimination Learning.** *Learn Mem.* 4: 262-283.
- Hikami, K., Hasegawa, Y. i Matsuzawa, T. (1990). **Social Transmission of Food Preferences in Japanese Monkeys (Macaca Fuscata) after Mere Exposure or Aversion Training.** *J Comp Psychol.* 104: 233-237.
- Himmelheber, A. M., Sarter, M. i Bruno, J. P. (2000). **Increases in Cortical Acetylcholine Release During Sustained Attention Performance in Rats.** *Brain Res Cogn Brain Res.* 9: 313-325.
- Hirotsu, I., Hori, N., Katsuda, N. i Ishihara, T. (1989). **Effect of Anticholinergic Drug on Long-Term Potentiation in Rat Hippocampal Slices.** *Brain Res.* 482: 194-197.
- Hirsh, R. (1974). **The Hippocampus and Contextual Retrieval of Information from Memory: A Theory.** *Behav Biol.* 12: 421-444.
- Hlinak, Z. i Krejci, I. (1998). **Concurrent Administration of Subeffective Doses of Scopolamine and Mk-801 Produces a Short-Term Amnesia for the Elevated Plus-Maze in Mice.** *Behav Brain Res.* 91: 83-89.
- Hobin, J. A., Ji, J. i Maren, S. (2006). **Ventral Hippocampal Muscimol Disrupts Context-Specific Fear Memory Retrieval after Extinction in Rats.** *Hippocampus.* 16: 174-182.

- Hokfelt, T., Millhorn, D., Seroogy, K., Tsuruo, Y., Ceccatelli, S., Lindh, B., Meister, B., Melander, T., Schalling, M., Bartfai, T. i col. (1987). **Coexistence of peptides with classical neurotransmitters.** *Experientia*. 43(7):768-780.
- Holland, P. C. i Gallagher, M. (1993a). **Amygdala Central Nucleus Lesions Disrupt Increments, but Not Decrements, in Conditioned Stimulus Processing.** *Behav Neurosci*. 107: 246-253.
- Holland, P. C. i Gallagher, M. (1993b). **Effects of Amygdala Central Nucleus Lesions on Blocking and Unblocking.** *Behav Neurosci*. 107: 235-245.
- Holley, L. A., Turchi, J., Apple, C. i Sarter, M. (1995). **Dissociation between the Attentional Effects of Infusions of a Benzodiazepine Receptor Agonist and an Inverse Agonist into the Basal Forebrain.** *Psychopharmacology (Berl)*. 120: 99-108.
- Holmes, J. E. i Adey, W. R. (1960). **Electrical Activity of the Entorhinal Cortex During Conditioned Behavior.** *Am J Physiol*. 199: 741-744.
- Hortnagl, H., Berger, M. L., Sperk, G. i Piffl, C. (1991). **Regional Heterogeneity in the Distribution of Neurotransmitter Markers in the Rat Hippocampus.** *Neuroscience*. 45: 261-272.
- Hsu, E. H., Schroeder, J. P. i Packard, M. G. (2002). **The Amygdala Mediates Memory Consolidation for an Amphetamine Conditioned Place Preference.** *Behav Brain Res*. 129: 93-100.
- Huff, N. C., Wright-Hardesty, K. J., Higgins, E. A., Matus-Amat, P. i Rudy, J. W. (2005). **Context Pre-Exposure Obscures Amygdala Modulation of Contextual-Fear Conditioning.** *Learn Mem*. 12: 456-460.
- Hunsaker, M. R., Fieldsted, P. M., Rosenberg, J. S. i Kesner, R. P. (2008). **Dissociating the Roles of Dorsal and Ventral Ca1 for the Temporal Processing of Spatial Locations, Visual Objects, and Odors.** *Behav Neurosci*. 122: 643-650.
- Hunsaker, M. R. i Kesner, R. P. (2008). **Dissociations across the Dorsal-Ventral Axis of Ca3 and Ca1 for Encoding and Retrieval of Contextual and Auditory-Cued Fear.** *Neurobiol Learn Mem*. 89: 61-69.
- Hunter, B., Zornetzer, S. F., Jarvik, M. E., i McGaugh, J. L. (1977). **Modulation of learning and memory: Effects of drugs influencing neurotransmitters.** En *Drugs, Neurotransmitters, and Behavior: Vol. 8. Handbook of psychopharmacology*, L. Iversen, S. Iversen, & S. Snyder (Eds.), (pp. 531-577). Nova York: Plenum Press.
- Hunter, A. J. i Murray, T. K. (1989). **Cholinergic Mechanisms in a Simple Test of Olfactory Learning in the Rat.** *Psychopharmacology (Berl)*. 99: 270-275.
- Hurley, K. M., Herbert, H., Moga, M. M. i Saper, C. B. (1991). **Efferent Projections of the Infralimbic Cortex of the Rat.** *J Comp Neurol*. 308: 249-276.
- I**
- Inglis, F. M. i Fibiger, H. C. (1995). **Increases in Hippocampal and Frontal Cortical Acetylcholine Release Associated with Presentation of Sensory Stimuli.** *Neuroscience*. 66: 81-86.
- Insausti, R., Herrero, M. T. i Witter, M. P. (1997). **Entorhinal Cortex of the Rat: Cytoarchitectonic Subdivisions and the Origin and Distribution of Cortical Efferents.** *Hippocampus*. 7: 146-183.
- Intorini-Collison, I. B., Dalmaz, C. i McGaugh, J. L. (1996). **Amygdala Beta-Noradrenergic Influences on Memory Storage Involve Cholinergic Activation.** *Neurobiol Learn Mem*. 65: 57-64.
- Ishizuka, N., Cowan, W. M. i Amaral, D. G. (1995). **A Quantitative Analysis of the Dendritic Organization of Pyramidal Cells in the Rat Hippocampus.** *J Comp Neurol*. 362: 17-45.
- Ito, T., Miura, Y. i Kadokawa, T. (1988). **Physostigmine Induces in Rats a Phenomenon Resembling Long-Term Potentiation.** *Eur J Pharmacol*. 156: 351-359.
- Iversen, S. D. (1998). **The Pharmacology of Memory.** *C R Acad Sci III*. 321: 209-215.
- Izaki, Y., Hori, K. i Nomura, M. (2001). **Elevation of Prefrontal Acetylcholine Is Related to the Extinction of Learned Behavior in Rats.** *Neurosci Lett*. 306: 33-36.
- Izquierdo, I., da Cunha, C., Rosat, R., Jerusalinsky, D., Ferreira, M. B. i Medina, J. H. (1992). **Neurotransmitter Receptors Involved in Post-Training Memory Processing by the Amygdala, Medial Septum, and Hippocampus of the Rat.** *Behav Neural Biol*. 58: 16-26.

J

- Jacobson, L. i Sapolsky, R. (1991). **The Role of the Hippocampus in Feedback Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis.** *Endocr Rev.* 12: 118-134.
- Jacobson, S., Butters, N. i Tovsky, N. J. (1978). **Afferent and Efferent Subcortical Projections of Behaviorally Defined Sectors of Prefrontal Granular Cortex.** *Brain Res.* 159: 279-296.
- Jay, T. M. i Witter, M. P. (1991). **Distribution of Hippocampal Ca1 and Subicular Efferents in the Prefrontal Cortex of the Rat Studied by Means of Anterograde Transport of Phaseolus Vulgaris-Leucoagglutinin.** *J Comp Neurol.* 313: 574-586.
- Jellinger, K. A. (1991). **Pathology of Parkinson's Disease. Changes Other Than the Nigrostriatal Pathway.** *Mol Chem Neuropathol.* 14: 153-197.
- Jeon, D., Kim, C., Yang, Y. M., Rhim, H., Yim, E., Oh, U. i Shin, H. S. (2007). **Impaired Long-Term Memory and Long-Term Potentiation in N-Type Ca²⁺ Channel-Deficient Mice.** *Genes Brain Behav.* 6: 375-388.
- Jerusalinsky, D., Cervenansky, C., Walz, R., Bianchin, M. i Izquierdo, I. (1993). **A Peptide Muscarinic Toxin from the Green Mamba Venom Shows Agonist-Like Action in an Inhibitory Avoidance Learning Task.** *Eur J Pharmacol.* 240: 103-105.
- Jerusalinsky, D., Kornisiuk, E., Bernabeu, R., Izquierdo, I. i Cervenansky, C. (1995). **Muscarinic Toxins from the Venom of Dendroaspis Snakes with Agonist-Like Actions.** *Toxicon.* 33: 389-397.
- Jinks, A. L. i McGregor, I. S. (1997). **Modulation of Anxiety-Related Behaviours Following Lesions of the Prelimbic or Infralimbic Cortex in the Rat.** *Brain Res.* 772: 181-190.
- Joel, D., Tarrasch, R., Feldon, J. i Weiner, I. (1997a). **Effects of Electrolytic Lesions of the Medial Prefrontal Cortex or Its Subfields on 4-Arm Baited, 8-Arm Radial Maze, Two-Way Active Avoidance and Conditioned Fear Tasks in the Rat.** *Brain Res.* 765: 37-50.
- Joel, D., Weiner, I. i Feldon, J. (1997b). **Electrolytic Lesions of the Medial Prefrontal Cortex in Rats Disrupt Performance on an Analog of the Wisconsin Card Sorting Test, but Do Not Disrupt Latent Inhibition: Implications for Animal Models of Schizophrenia.** *Behav Brain Res.* 85: 187-201.
- Jolkonen, E. i Pitkanen, A. (1998). **Intrinsic Connections of the Rat Amygdaloid Complex: Projections Originating in the Central Nucleus.** *J Comp Neurol.* 395: 53-72.
- Jones, D. M., Jones, M. E., Lewis, M. J. i Spriggs, T. L. (1979). **Drugs and Human Memory: Effects of Low Doses of Nitrazepam and Hyoscine on Retention.** *Br J Clin Pharmacol.* 7: 479-483.
- Juliano, S. L., Ma, W. i Eslin, D. (1991). **Cholinergic Depletion Prevents Expansion of Topographic Maps in Somatosensory Cortex.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 88: 780-784.
- Jung, M. W., Wiener, S. I. i McNaughton, B. L. (1994). **Comparison of Spatial Firing Characteristics of Units in Dorsal and Ventral Hippocampus of the Rat.** *J Neurosci.* 14: 7347-7356.

K

- Kaada, B. R., Pribram, K. H. i Epstein, J. A. (1949). **Respiratory and Vascular Responses in Monkeys from Temporal Pole, Insula, Orbital Surface and Cingulate Gyrus; a Preliminary Report.** *J Neurophysiol.* 12: 347-356.
- Kalat, J. (2001). **Biological Psychology.** Belmont, CA, Wadsworth (7th ed).
- Kantak, K. M., Black, Y., Valencia, E., Green-Jordan, K. i Eichenbaum, H. B. (2002). **Dissociable Effects of Lidocaine Inactivation of the Rostral and Caudal Basolateral Amygdala on the Maintenance and Reinstatement of Cocaine-Seeking Behavior in Rats.** *J Neurosci.* 22: 1126-1136.
- Kask, K., Langel, U. i Bartfai, T. (1995). **Galanin--a Neuropeptide with Inhibitory Actions.** *Cell Mol Neurobiol.* 15: 653-673.
- Kempainen, S. i Pitkanen, A. (2000). **Distribution of Parvalbumin, Calretinin, and Calbindin-D(28k) Immunoreactivity in the Rat Amygdaloid Complex and Colocalization with Gamma-Aminobutyric Acid.** *J Comp Neurol.* 426: 441-467.

- Kentridge, R. W., Shaw, C. i Aggleton, J. P. (1991). **Amygdaloid Lesions and Stimulus-Reward Associations in the Rat.** *Behav Brain Res.* 42: 57-66.
- Kesner, R. P. (2000) **Subregional analysis of mnemonic functions of the prefrontal cortex in the rat.** *Psychobiology.* 28:219-228.
- Kilgard, M. P. i Merzenich, M. M. (1998). **Cortical Map Reorganization Enabled by Nucleus Basalis Activity.** *Science.* 279: 1714-1718.
- Kilpatrick, L. i Cahill, L. (2003). **Modulation of Memory Consolidation for Olfactory Learning by Reversible Inactivation of the Basolateral Amygdala.** *Behav Neurosci.* 117: 184-188.
- Killcross, S. i Coutureau, E. (2003). **Coordination of Actions and Habits in the Medial Prefrontal Cortex of Rats.** *Cereb Cortex.* 13: 400-408.
- Kim, J. S. i Levin, E. D. (1996). **Nicotinic, Muscarinic and Dopaminergic Actions in the Ventral Hippocampus and the Nucleus Accumbens: Effects on Spatial Working Memory in Rats.** *Brain Res.* 725: 231-240.
- Kim, M. i Davis, M. (1993). **Electrolytic Lesions of the Amygdala Block Acquisition and Expression of Fear-Potentiated Startle Even with Extensive Training but Do Not Prevent Reacquisition.** *Behav Neurosci.* 107: 580-595.
- Kimble, D. P. (1968). **Hippocampus and Internal Inhibition.** *Psychol Bull.* 70: 285-295.
- Kirkwood, A., Rozas, C., Kirkwood, J., Perez, F. i Bear, M. F. (1999). **Modulation of Long-Term Synaptic Depression in Visual Cortex by Acetylcholine and Norepinephrine.** *J Neurosci.* 19: 1599-1609.
- Kishimoto, Y., Fujimichi, R., Araishi, K., Kawahara, S., Kano, M., Aiba, A. i Kirino, Y. (2002). **Mglur1 in Cerebellar Purkinje Cells Is Required for Normal Association of Temporally Contiguous Stimuli in Classical Conditioning.** *Eur J Neurosci.* 16: 2416-2424.
- Kjelstrup, K. G., Tuvnes, F. A., Steffenach, H. A., Murison, R., Moser, E. I. i Moser, M. B. (2002). **Reduced Fear Expression after Lesions of the Ventral Hippocampus.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99: 10825-10830.
- Klarner, A., Koch, M. i Schnitzler, H. U. (1998). **Induction of Fos-Protein in the Forebrain and Disruption of Sensorimotor Gating Following N-Methyl-D-Aspartate Infusion into the Ventral Hippocampus of the Rat.** *Neuroscience.* 84: 443-452.
- Kilng, A. S. I Brothers, L. A. (1992). **The amygdala and social behavior.** En: *The Amygdala: Neurobiological Aspects os Emotion, Memory, and Mental Dysfunction.* (ed. J. P. Aggleton), pp: 353-377. Nova York: Wiley-Liss.
- Knapska, E., Walasek, G., Nikolaev, E., Neuhausser-Wespy, F., Lipp, H. P., Kaczmarek, L. i Werka, T. (2006). **Differential Involvement of the Central Amygdala in Appetitive Versus Aversive Learning.** *Learn Mem.* 13: 192-200.
- Kogan, J. H., Frankland, P. W., Blendy, J. A., Coblenz, J., Marowitz, Z., Schutz, G. i Silva, A. J. (1997). **Spaced Training Induces Normal Long-Term Memory in Creb Mutant Mice.** *Curr Biol.* 7: 1-11.
- Kohler, C. i Steinbusch, H. (1982). **Identification of Serotonin and Non-Serotonin-Containing Neurons of the Mid-Brain Raphe Projecting to the Entorhinal Area and the Hippocampal Formation. A Combined Immunohistochemical and Fluorescent Retrograde Tracing Study in the Rat Brain.** *Neuroscience.* 7: 951-975.
- Kolb, B. (1990). **Animal models for human PFC-related disorders.** *Prog Brain Res.* 85:501-519.
- Kopf, S. R., Boccia, M. M. i Baratti, C. M. (1998). **Af-Dx 116, a Presynaptic Muscarinic Receptor Antagonist, Potentiates the Effects of Glucose and Reverses the Effects of Insulin on Memory.** *Neurobiol Learn Mem.* 70: 305-313.
- Kopf, S. R., Buchholzer, M. L., Hilgert, M., Loffelholz, K. i Klein, J. (2001). **Glucose Plus Choline Improve Passive Avoidance Behaviour and Increase Hippocampal Acetylcholine Release in Mice.** *Neuroscience.* 103: 365-371.
- Kosel, K. C., Van Hoesen, G. W. i West, J. R. (1981). **Olfactory Bulb Projections to the Parahippocampal Area of the Rat.** *J Comp Neurol.* 198: 467-482.
- Kovacs, T., Cairns, N. J. i Lantos, P. L. (2001). **Olfactory Centres in Alzheimer's Disease: Olfactory Bulb Is Involved in Early Braak's Stages.** *Neuroreport.* 12: 285-288.

- Kozak, R., Bruno, J. P. i Sarter, M. (2006). **Augmented Prefrontal Acetylcholine Release During Challenged Attentional Performance.** *Cereb Cortex.* 16: 9-17.
- Krech, D., Rosenzweig, M. R. i Bennett, E. L. (1959). **Correlation between Brain Cholinesterase and Brain Weight within Tow Strains of Rats.** *Am J Physiol.* 196: 31-32.
- Krettek, J. E. i Price, J. L. (1977). **The Cortical Projections of the Mediodorsal Nucleus and Adjacent Thalamic Nuclei in the Rat.** *J Comp Neurol.* 171: 157-191.
- Krettek, J. E. i Price, J. L. (1978). **A Description of the Amygdaloid Complex in the Rat and Cat with Observations on Intra-Amygdaloid Axonal Connections.** *J Comp Neurol.* 178: 255-280.
- Kublik, E. i Sara, S. J. (2002) **Activity in medial frontal cortex during odour discrimination learning in the rat: Neuronal response to experimental cortex.** *FENS Abstract 1, A040.14 .*

L

- LaLumiere, R. T., Buen, T. V. i McGaugh, J. L. (2003). **Post-Training Intra-Basolateral Amygdala Infusions of Norepinephrine Enhance Consolidation of Memory for Contextual Fear Conditioning.** *J Neurosci.* 23: 6754-6758.
- Lalumiere, R. T., Nguyen, L. T. i McGaugh, J. L. (2004a). **Post-Training Intra-Basolateral Amygdala Infusions of Dopamine Modulate Consolidation of Inhibitory Avoidance Memory: Involvement of Noradrenergic and Cholinergic Systems.** *Eur J Neurosci.* 20: 2804-2810.
- LaLumiere, R. T., Pizano, E. i McGaugh, J. L. (2004b). **Intra-Basolateral Amygdala Infusions of Ap-5 Impair or Enhance Retention of Inhibitory Avoidance Depending on Training Conditions.** *Neurobiol Learn Mem.* 81: 60-66.
- Lalumiere, R. T. i McGaugh, J. L. (2005). **Memory Enhancement Induced by Post-Training Intra-Basolateral Amygdala Infusions of Beta-Adrenergic or Muscarinic Agonists Requires Activation of Dopamine Receptors: Involvement of Right, but Not Left, Basolateral Amygdala.** *Learn Mem.* 12: 527-532.
- Lambe, E. K., Goldman-Rakic, P. S. i Aghajanian, G. K. (2000). **Serotonin Induces Epscs Preferentially in Layer V Pyramidal Neurons of the Frontal Cortex in the Rat.** *Cereb Cortex.* 10: 974-980.
- Lang, E. J. i Pare, D. (1998). **Synaptic Responsiveness of Interneurons of the Cat Lateral Amygdaloid Nucleus.** *Neuroscience.* 83: 877-889.
- Lapiz, M. D. i Morilak, D. A. (2006). **Noradrenergic Modulation of Cognitive Function in Rat Medial Prefrontal Cortex as Measured by Attentional Set Shifting Capability.** *Neuroscience.* 137: 1039-1049.
- Laplante, F., Nakagawasai, O., Srivastava, L. K. i Quirion, R. (2005). **Alterations in Behavioral Responses to a Cholinergic Agonist in Post-Pubertal Rats with Neonatal Ventral Hippocampal Lesions: Relationship to Changes in Muscarinic Receptor Levels.** *Neuropsychopharmacology.* 30: 1076-1087.
- Larsen, J. K. i Divac, I. (1978). **Selective ablations within the prefrontal cortex of the rat and performance of delayed alternation.** *Physiol Psychol.* 6:15-17.
- Laurberg, S. (1979). **Commissural and Intrinsic Connections of the Rat Hippocampus.** *J Comp Neurol.* 184: 685-708.
- Laxmi, T. R., Bindu, P. N., Raju, T. R. i Meti, B. L. (1999). **Spatial Memory Impairment in Ventral Subicular Lesioned Rats.** *Brain Res.* 816: 245-248.
- Ledford, C. C., Fuchs, R. A. i See, R. E. (2003). **Potentiated Reinstatement of Cocaine-Seeking Behavior Following D-Amphetamine Infusion into the Basolateral Amygdala.** *Neuropsychopharmacology.* 28: 1721-1729.
- LeDoux, J. (2003). **The Emotional Brain, Fear, and the Amygdala.** *Cell Mol Neurobiol.* 23: 727-738.
- Le Doux, J. E. (1992a). **Emotion and Amygdala.** En: *The Amygdala: Neurobiological Aspects os Emotion, Memory, and Mental Dysfunction.* (ed. J. P. Aggleton), pp: 339-351. Nova York: Wiley-Liss.
- LeDoux, J. E. (1992b). **Brain Mechanisms of Emotion and Emotional Learning.** *Curr Opin Neurobiol.* 2: 191-197.

- LeDoux, J. E. (1993). **Emotional Memory Systems in the Brain.** *Behav Brain Res.* 58: 69-79.
- LeDoux, J. E. (1995). **Emotion: Clues from the Brain.** *Annu Rev Psychol.* 46: 2009-2235.
- LeDoux, J. E. (2000). **Emotion Circuits in the Brain.** *Annu Rev Neurosci.* 23: 155-184.
- Leonardo, E. D., Richardson-Jones, J. W., Sibille, E., Kottman, A. i Hen, R. (2006). **Molecular Heterogeneity Along the Dorsal-Ventral Axis of the Murine Hippocampal Ca1 Field: A Microarray Analysis of Gene Expression.** *Neuroscience.* 137: 177-186.
- Leuner, B., Mendolia-Loffredo, S., Kozorovitskiy, Y., Samburg, D., Gould, E. i Shors, T. J. (2004). **Learning Enhances the Survival of New Neurons Beyond the Time When the Hippocampus Is Required for Memory.** *J Neurosci.* 24: 7477-7481.
- Levey, A. I., Edmunds, S. M., Koliatsos, V., Wiley, R. G. i Heilman, C. J. (1995). **Expression of M1-M4 Muscarinic Acetylcholine Receptor Proteins in Rat Hippocampus and Regulation by Cholinergic Innervation.** *J Neurosci.* 15: 4077-4092.
- Levin, E. D., Christopher, N. C., Weaver, T., Moore, J. i Brucato, F. (1999). **Ventral Hippocampal Ibotenic Acid Lesions Block Chronic Nicotine-Induced Spatial Working Memory Improvement in Rats.** *Brain Res Cogn Brain Res.* 7: 405-410.
- Levin, E. D., Bradley, A., Addy, N. i Sigurani, N. (2002). **Hippocampal Alpha 7 and Alpha 4 Beta 2 Nicotinic Receptors and Working Memory.** *Neuroscience.* 109: 757-765.
- Levin, E. D., Sledge, D., Baruah, A. i Addy, N. A. (2003). **Ventral Hippocampal Nmda Blockade and Nicotinic Effects on Memory Function.** *Brain Res Bull.* 61: 489-495.
- Levy, F., Richard, P., Meurisse, M. i Ravel, N. (1997). **Scopolamine Impairs the Ability of Parturient Ewes to Learn to Recognise Their Lambs.** *Psychopharmacology (Berl).* 129: 85-90.
- Li, H. B., Matsumoto, K., Tohda, M., Yamamoto, M. i Watanabe, H. (1997). **Nmda Antagonists Potentiate Scopolamine-Induced Amnesic Effect.** *Behav Brain Res.* 83: 225-228.
- Li, L. i Shao, J. (1998). **Restricted Lesions to Ventral Prefrontal Subareas Block Reversal Learning but Not Visual Discrimination Learning in Rats.** *Physiol Behav.* 65: 371-379.
- Li, S., Cullen, W. K., Anwyl, R. i Rowan, M. J. (2007). **Muscarinic Acetylcholine Receptor-Dependent Induction of Persistent Synaptic Enhancement in Rat Hippocampus in Vivo.** *Neuroscience.* 144: 754-761.
- Liang, K. C., McGaugh, J. L., Martinez, J. L., Jr., Jensen, R. A., Vasquez, B. J. i Messing, R. B. (1982). **Post-Training Amygdaloid Lesions Impair Retention of an Inhibitory Avoidance Response.** *Behav Brain Res.* 4: 237-249.
- Liang, K. C., McGaugh, J. L. i Yao, H. Y. (1990). **Involvement of Amygdala Pathways in the Influence of Post-Training Intra-Amygdala Norepinephrine and Peripheral Epinephrine on Memory Storage.** *Brain Res.* 508: 225-233.
- Liang, K. C., Hon, W. i Davis, M. (1994). **Pre- and Posttraining Infusion of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonists into the Amygdala Impair Memory in an Inhibitory Avoidance Task.** *Behav Neurosci.* 108: 241-253.
- Linster, C., Wyble, B. P. i Hasselmo, M. E. (1999). **Electrical Stimulation of the Horizontal Limb of the Diagonal Band of Broca Modulates Population Epsps in Piriform Cortex.** *J Neurophysiol.* 81: 2737-2742.
- Linster, C. i Hasselmo, M. E. (2000). **Neural Activity in the Horizontal Limb of the Diagonal Band of Broca Can Be Modulated by Electrical Stimulation of the Olfactory Bulb and Cortex in Rats.** *Neurosci Lett.* 282: 157-160.
- Linster, C., Garcia, P. A., Hasselmo, M. E. i Baxter, M. G. (2001). **Selective Loss of Cholinergic Neurons Projecting to the Olfactory System Increases Perceptual Generalization between Similar, but Not Dissimilar, Odorants.** *Behav Neurosci.* 115: 826-833.
- Lipska, B. K., Aultman, J. M., Verma, A., Weinberger, D. R. i Moghaddam, B. (2002). **Neonatal Damage of the Ventral Hippocampus Impairs Working Memory in the Rat.** *Neuropsychopharmacology.* 27: 47-54.
- Lopes Aguiar, C., Romcy-Pereira, R. N., Escorsim Szawka, R., Galvis-Alonso, O. Y., Anselmo-Franci, J. A. i Pereira Leite, J. (2008). **Muscarinic Acetylcholine Neurotransmission Enhances the Late-Phase**

of Long-Term Potentiation in the Hippocampal-Prefrontal Cortex Pathway of Rats in Vivo: A Possible Involvement of Monoaminergic Systems. *Neuroscience*. 153: 1309-1319.

- Lorenzini, C. G. A., Baldi, E., Bucherelli, C., Sacchetti, B. i Tassoni, G. (1997). **Role of Ventral Hippocampus in Acquisition, Consolidation and Retrieval of Rat's Passive Avoidance Response Memory Trace.** *Brain Res.* 768 (1-2):242-248.
- Loughlin, S. E., Foote, S. L. i Grzanna, R. (1986). **Efferent Projections of Nucleus Locus Coeruleus: Morphologic Subpopulations Have Different Efferent Targets.** *Neuroscience*. 18: 307-319.
- Luiten, P. G., Gaykema, R. P., Traber, J. i Spencer, D. G., Jr. (1987). **Cortical Projection Patterns of Magnocellular Basal Nucleus Subdivisions as Revealed by Anterogradely Transported Phaseolus Vulgaris Leucoagglutinin.** *Brain Res.* 413: 229-250.
- Luo, L., Chen, W. H., Wang, M., Zhu, D. M., She, J. Q. i Ruan, D. Y. (2008). **Modulation of Long-Term Potentiation by Individual Subtypes of Muscarinic Acetylcholine Receptor in the Rat Dentate Gyrus.** *Hippocampus*. 18: 989-995.
- Lupfer-Johnson, G. i Ross, J. (2007). **Dogs Acquire Food Preferences from Interacting with Recently Fed Conspecifics.** *Behav Processes*. 74: 104-106.
- Lupfer, G., Frieman, J. i Coonfield, D. (2003). **Social Transmission of Flavor Preferences in Two Species of Hamsters (Mesocricetus Auratus and Phodopus Campbelli).** *J Comp Psychol*. 117: 449-455.

M

- Ma, S., Roozendaal, B., Burazin, T. C., Tregear, G. W., McGaugh, J. L. i Gundlach, A. L. (2005). **Relaxin Receptor Activation in the Basolateral Amygdala Impairs Memory Consolidation.** *Eur J Neurosci*. 22: 2117-2122.
- Ma, Y., Smith, D., Hof, P. R., Foerster, B., Hamilton, S., Blackband, S. J., Yu, M. i Benveniste, H. (2008). **In Vivo 3d Digital Atlas Database of the Adult C57bl/6j Mouse Brain by Magnetic Resonance Microscopy.** *Front Neuroanat*. 2: 1.
- Maalouf, M., Miasnikov, A. A. i Dykes, R. W. (1998). **Blockade of Cholinergic Receptors in Rat Barrel Cortex Prevents Long-Term Changes in the Evoked Potential During Sensory Preconditioning.** *J Neurophysiol*. 80: 529-545.
- Maggio, N. i Segal, M. (2007). **Unique Regulation of Long Term Potentiation in the Rat Ventral Hippocampus.** *Hippocampus*. 17: 10-25.
- Magloczky, Z., Acsady, L. i Freund, T. F. (1994). **Principal Cells Are the Postsynaptic Targets of Supramammillary Afferents in the Hippocampus of the Rat.** *Hippocampus*. 4: 322-334.
- Malin, E. L., Roozendaal, B., i McGaugh, J. L. (2002). **Post-training infusions of oxotremorine into the rostral anterior cingulate cortex enhance inhibitory avoidance retention.** En *32nd Society for neuroscience abstracts* no. 379.4. Washington, DC: Society for Neuroscience.
- Malin, E. L., Ibrahim, D. Y., Tu, J. W. i McGaugh, J. L. (2007). **Involvement of the Rostral Anterior Cingulate Cortex in Consolidation of Inhibitory Avoidance Memory: Interaction with the Basolateral Amygdala.** *Neurobiol Learn Mem*. 87: 295-302.
- Mao, J. B. i Robinson, J. K. (1998). **Microinjection of Gaba-a Agonist Muscimol into the Dorsal but Not the Ventral Hippocampus Impairs Non-Mnemonic Measures of Delayed Non-Matching-to-Position Performance in Rats.** *Brain Res*. 784: 139-147.
- Maren, S. (1996). **Synaptic Transmission and Plasticity in the Amygdala. An Emerging Physiology of Fear Conditioning Circuits.** *Mol Neurobiol*. 13: 1-22.
- Maren, S., Aharonov, G. i Fanselow, M. S. (1996a). **Retrograde Abolition of Conditional Fear after Excitotoxic Lesions in the Basolateral Amygdala of Rats: Absence of a Temporal Gradient.** *Behav Neurosci*. 110: 718-726.
- Maren, S., Aharonov, G., Stote, D. L. i Fanselow, M. S. (1996b). **N-Methyl-D-Aspartate Receptors in the Basolateral Amygdala Are Required for Both Acquisition and Expression of Conditional Fear in Rats.** *Behav Neurosci*. 110: 1365-1374.
- Maren, S. (1998). **Overtraining Does Not Mitigate Contextual Fear Conditioning Deficits Produced by Neurotoxic Lesions of the Basolateral Amygdala.** *J Neurosci*. 18: 3088-3097.

- Maren, S. (1999a). **Neurotoxic or Electrolytic Lesions of the Ventral Subiculum Produce Deficits in the Acquisition and Expression of Pavlovian Fear Conditioning in Rats.** *Behav Neurosci.* 113: 283-290.
- Maren, S. (1999b). **Neurotoxic Basolateral Amygdala Lesions Impair Learning and Memory but Not the Performance of Conditional Fear in Rats.** *J Neurosci.* 19: 8696-8703.
- Maren, S., Yap, S. A. i Goosens, K. A. (2001). **The Amygdala Is Essential for the Development of Neuronal Plasticity in the Medial Geniculate Nucleus During Auditory Fear Conditioning in Rats.** *J Neurosci.* 21: RC135.
- Maren, S. i Holt, W. G. (2004). **Hippocampus and Pavlovian Fear Conditioning in Rats: Muscimol Infusions into the Ventral, but Not Dorsal, Hippocampus Impair the Acquisition of Conditional Freezing to an Auditory Conditional Stimulus.** *Behav Neurosci.* 118: 97-110.
- Mark, G. P., Weinberg, J. B., Rada, P. V. i Hoebel, B. G. (1995). **Extracellular Acetylcholine Is Increased in the Nucleus Accumbens Following the Presentation of an Aversively Conditioned Taste Stimulus.** *Brain Res.* 688: 184-188.
- Markram, H. i Segal, M. (1990). **Acetylcholine Potentiates Responses to N-Methyl-D-Aspartate in the Rat Hippocampus.** *Neurosci Lett.* 113: 62-65.
- Markram, H. i Segal, M. (1992). **The Inositol 1,4,5-Trisphosphate Pathway Mediates Cholinergic Potentiation of Rat Hippocampal Neuronal Responses to Nmda.** *J Physiol.* 447: 513-533.
- Marquis, J. P., Killcross, S. i Haddon, J. E. (2007). **Inactivation of the Prelimbic, but Not Infralimbic, Prefrontal Cortex Impairs the Contextual Control of Response Conflict in Rats.** *Eur J Neurosci.* 25: 559-566.
- Martin, C., Beshel, J. i Kay, L. M. (2007). **An Olfacto-Hippocampal Network Is Dynamically Involved in Odor-Discrimination Learning.** *J Neurophysiol.* 98: 2196-2205.
- Maruki, K., Izaki, Y., Hori, K., Nomura, M. i Yamauchi, T. (2001a). **Effects of Rat Ventral and Dorsal Hippocampus Temporal Inactivation on Delayed Alternation Task.** *Brain Res.* 895: 273-276.
- Maruki, K., Izaki, Y., Nomura, M. i Yamauchi, T. (2001b). **Differences in Paired-Pulse Facilitation and Long-Term Potentiation between Dorsal and Ventral Ca1 Regions in Anesthetized Rats.** *Hippocampus.* 11: 655-661.
- Maruki, K., Izaki, Y., Akema, T. i Nomura, M. (2003). **Effects of Acetylcholine Antagonist Injection into the Prefrontal Cortex on the Progress of Lever-Press Extinction in Rats.** *Neurosci Lett.* 351: 95-98.
- Mason, J. R., Artz, A. H. i Reidinger, R. F. (1984). **Comparative assessment of food preferences and aversions acquired by blackbirds via observational learning.** *Auk.* 101:796-803.
- Mayeux-Portas, V., File, S. E., Stewart, C. L. i Morris, R. J. (2000). **Mice Lacking the Cell Adhesion Molecule Thy-1 Fail to Use Socially Transmitted Cues to Direct Their Choice of Food.** *Curr Biol.* 10: 68-75.
- McCormick, D. A., Connors, B. W., Lighthall, J. W. i Prince, D. A. (1985). **Comparative Electrophysiology of Pyramidal and Sparsely Spiny Stellate Neurons of the Neocortex.** *J Neurophysiol.* 54: 782-806.
- McCormick, D. A. i Prince, D. A. (1985). **Two Types of Muscarinic Response to Acetylcholine in Mammalian Cortical Neurons.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 82: 6344-6348.
- McCutchen, E., Scheiderer, C. L., Dobrunz, L. E. i McMahon, L. L. (2006). **Coexistence of Muscarinic Long-Term Depression with Electrically Induced Long-Term Potentiation and Depression at Ca3-Ca1 Synapses.** *J Neurophysiol.* 96: 3114-3121.
- McDonald, A. J. (1982). **Neurons of the Lateral and Basolateral Amygdaloid Nuclei: A Golgi Study in the Rat.** *J Comp Neurol.* 212: 293-312.
- McDonald, A. J. (1984). **Neuronal Organization of the Lateral and Basolateral Amygdaloid Nuclei in the Rat.** *J Comp Neurol.* 222: 589-606.
- McDonald, A. J. (1987). **Organization of Amygdaloid Projections to the Mediodorsal Thalamus and Prefrontal Cortex: A Fluorescence Retrograde Transport Study in the Rat.** *J Comp Neurol.* 262: 46-58.
- McDonald, A. J. (1991). **Organization of Amygdaloid Projections to the Prefrontal Cortex and Associated Striatum in the Rat.** *Neuroscience.* 44: 1-14.

- McDonald, A. J. (1992). **Projection Neurons of the Basolateral Amygdala: A Correlative Golgi and Retrograde Tract Tracing Study.** *Brain Res Bull.* 28: 179-185.
- McDonald, A. J., Mascagni, F. i Guo, L. (1996). **Projections of the Medial and Lateral Prefrontal Cortices to the Amygdala: A Phaseolus Vulgaris Leucoagglutinin Study in the Rat.** *Neuroscience.* 71: 55-75.
- McDonald, A. J. (1997). **Calbindin-D28k Immunoreactivity in the Rat Amygdala.** *J Comp Neurol.* 383: 231-244.
- McDonald, A. J. (1998). **Cortical Pathways to the Mammalian Amygdala.** *Prog Neurobiol.* 55: 257-332.
- McDonald, A. J. i Betette, R. L. (2001). **Parvalbumin-Containing Neurons in the Rat Basolateral Amygdala: Morphology and Co-Localization of Calbindin-D(28k).** *Neuroscience.* 102: 413-425.
- McDonald, A. J. i Mascagni, F. (2001). **Colocalization of Calcium-Binding Proteins and Gaba in Neurons of the Rat Basolateral Amygdala.** *Neuroscience.* 105: 681-693.
- McDonald, R. J. i White, N. M. (1993). **A Triple Dissociation of Memory Systems: Hippocampus, Amygdala, and Dorsal Striatum.** *Behav Neurosci.* 107: 3-22.
- McDonald, R. J., Jones, J., Richards, B. i Hong, N. S. (2006). **A Double Dissociation of Dorsal and Ventral Hippocampal Function on a Learning and Memory Task Mediated by the Dorso-Lateral Striatum.** *Eur J Neurosci.* 24: 1789-1801.
- McEwen, B. S. i Wallach, G. (1973). **Corticosterone Binding to Hippocampus: Nuclear and Cytosol Binding in Vitro.** *Brain Res.* 57: 373-386.
- McEwen, B. S. i Sapolsky, R. M. (1995). **Stress and Cognitive Function.** *Curr Opin Neurobiol.* 5: 205-216.
- McGaugh, J. L. (1966). **Time-Dependent Processes in Memory Storage.** *Science.* 153: 1351-1358.
- McGaugh, J. L., Introini-Collison, I. B., Cahill, L. F., Castellano, C., Dalmaz, C., Parent, M. B. i Williams, C. L. (1993). **Neuromodulatory Systems and Memory Storage: Role of the Amygdala.** *Behav Brain Res.* 58: 81-90.
- McGaugh, J. L. (2002). **Memory Consolidation and the Amygdala: A Systems Perspective.** *Trends Neurosci.* 25: 456.
- McGaugh, J. L., McIntyre, C. K. i Power, A. E. (2002). **Amygdala Modulation of Memory Consolidation: Interaction with Other Brain Systems.** *Neurobiol Learn Mem.* 78: 539-552.
- McGaugh, J. L. (2004). **The Amygdala Modulates the Consolidation of Memories of Emotionally Arousing Experiences.** *Annu Rev Neurosci.* 27: 1-28.
- McGaugh, J. L., i Herz, M. J. (1972). **Memory consolidation.** (pp. 204). San Francisco: Albion Publishing Company.
- McGaughy, J. i Sarter, M. (1995). **Effects of Chlordiazepoxide and Scopolamine, but Not Aging, on the Detection and Identification of Conditional Visual Stimuli.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 50: B90-96.
- McGaughy, J., Kaiser, T. i Sarter, M. (1996). **Behavioral Vigilance Following Infusions of 192 Igg-Saporin into the Basal Forebrain: Selectivity of the Behavioral Impairment and Relation to Cortical Ache-Positive Fiber Density.** *Behav Neurosci.* 110: 247-265.
- McGaughy, J. i Sarter, M. (1998). **Sustained Attention Performance in Rats with Intracortical Infusions of 192 Igg-Saporin-Induced Cortical Cholinergic Deafferentation: Effects of Physostigmine and Fg 7142.** *Behav Neurosci.* 112: 1519-1525.
- McGaughy, J. i Sarter, M. (1999). **Effects of Ovariectomy, 192 Igg-Saporin-Induced Cortical Cholinergic Deafferentation, and Administration of Estradiol on Sustained Attention Performance in Rats.** *Behav Neurosci.* 113: 1216-1232.
- McGaughy, J., Everitt, B. J., Robbins, T. W. i Sarter, M. (2000). **The Role of Cortical Cholinergic Afferent Projections in Cognition: Impact of New Selective Immunotoxins.** *Behav Brain Res.* 115: 251-263.
- McGaughy, J., Dalley, J. W., Morrison, C. H., Everitt, B. J. i Robbins, T. W. (2002). **Selective Behavioral and Neurochemical Effects of Cholinergic Lesions Produced by Intrabasal Infusions of 192 Igg-Saporin on Attentional Performance in a Five-Choice Serial Reaction Time Task.** *J Neurosci.* 22: 1905-1913.

- McIntyre, C. K., Ragozzino, M. E. i Gold, P. E. (1998). **Intra-Amygdala Infusions of Scopolamine Impair Performance on a Conditioned Place Preference Task but Not a Spatial Radial Maze Task.** *Behav Brain Res.* 95: 219-226.
- McIntyre, C. K., Pal, S. N., Marriott, L. K. i Gold, P. E. (2002). **Competition between Memory Systems: Acetylcholine Release in the Hippocampus Correlates Negatively with Good Performance on an Amygdala-Dependent Task.** *J Neurosci.* 22: 1171-1176.
- McIntyre, C. K., Marriott, L. K. i Gold, P. E. (2003a). **Patterns of Brain Acetylcholine Release Predict Individual Differences in Preferred Learning Strategies in Rats.** *Neurobiol Learn Mem.* 79: 177-183.
- McIntyre, C. K., Marriott, L. K. i Gold, P. E. (2003b). **Cooperation between Memory Systems: Acetylcholine Release in the Amygdala Correlates Positively with Performance on a Hippocampus-Dependent Task.** *Behav Neurosci.* 117: 320-326.
- McIntyre, C. K., Power, A. E., Roozendaal, B. i McGaugh, J. L. (2003c). **Role of the Basolateral Amygdala in Memory Consolidation.** *Ann N Y Acad Sci.* 985: 273-293.
- McKenna, T. M., Ashe, J. H. i Weinberger, N. M. (1989). **Cholinergic Modulation of Frequency Receptive Fields in Auditory Cortex: I. Frequency-Specific Effects of Muscarinic Agonists.** *Synapse.* 4: 30-43.
- McLaughlin, J. i See, R. E. (2003). **Selective Inactivation of the Dorsomedial Prefrontal Cortex and the Basolateral Amygdala Attenuates Conditioned-Cued Reinstatement of Extinguished Cocaine-Seeking Behavior in Rats.** *Psychopharmacology (Berl).* 168: 57-65.
- McHugh, S. B., Deacon, R. M., Rawlins, J. N. i Bannerman, D. M. (2004). **Amygdala and Ventral Hippocampus Contribute Differentially to Mechanisms of Fear and Anxiety.** *Behav Neurosci.* 118: 63-78.
- Meil, W. M. i See, R. E. (1997). **Lesions of the Basolateral Amygdala Abolish the Ability of Drug Associated Cues to Reinstatement Responding During Withdrawal from Self-Administered Cocaine.** *Behav Brain Res.* 87: 139-148.
- Mesulam, M. (2004a). **The Cholinergic Lesion of Alzheimer's Disease: Pivotal Factor or Side Show?** *Learn Mem.* 11: 43-49.
- Mesulam, M. M., Mufson, E. J., Wainer, B. H. i Levey, A. I. (1983). **Central Cholinergic Pathways in the Rat: An Overview Based on an Alternative Nomenclature (Ch1-Ch6).** *Neuroscience.* 10: 1185-1201.
- Mesulam, M. M. (2004b). **The Cholinergic Innervation of the Human Cerebral Cortex.** *Prog Brain Res.* 145: 67-78.
- Metherate, R. i Weinberger, N. M. (1989). **Acetylcholine Produces Stimulus-Specific Receptive Field Alterations in Cat Auditory Cortex.** *Brain Res.* 480: 372-377.
- Metherate, R. i Weinberger, N. M. (1990). **Cholinergic Modulation of Responses to Single Tones Produces Tone-Specific Receptive Field Alterations in Cat Auditory Cortex.** *Synapse.* 6: 133-145.
- Mickley, G. A., Kenmuir, C. L., McMullen, C. A., Yocom, A. M., Valentine, E. L., Dengler-Crish, C. M., Weber, B., Wellman, J. A. i Remmers-Roeber, D. R. (2004). **Dynamic Processing of Taste Aversion Extinction in the Brain.** *Brain Res.* 1016: 79-89.
- Mickley, G. A., Kenmuir, C. L., Yocom, A. M., Wellman, J. A. i Biada, J. M. (2005). **A Role for Prefrontal Cortex in the Extinction of a Conditioned Taste Aversion.** *Brain Res.* 1051: 176-182.
- Milad, M. R., Rauch, S. L., Pitman, R. K. i Quirk, G. J. (2006). **Fear Extinction in Rats: Implications for Human Brain Imaging and Anxiety Disorders.** *Biol Psychol.* 73: 61-71.
- Millhouse, O. E. i DeOlmos, J. (1983). **Neuronal Configurations in Lateral and Basolateral Amygdala.** *Neuroscience.* 10: 1269-1300.
- Miranda, M. I. i Bermudez-Rattoni, F. (1999). **Reversible Inactivation of the Nucleus Basalis Magnocellularis Induces Disruption of Cortical Acetylcholine Release and Acquisition, but Not Retrieval, of Aversive Memories.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 96: 6478-6482.
- Miranda, M. A., Ferry, B. i Ferreira, G. (2007). **Basolateral Amygdala Noradrenergic Activity Is Involved in the Acquisition of Conditioned Odor Aversion in the Rat.** *Neurobiol Learn Mem.* 88: 260-263.
- Miranda, M. I., Ramirez-Lugo, L. i Bermudez-Rattoni, F. (2000). **Cortical Cholinergic Activity Is Related to the Novelty of the Stimulus.** *Brain Res.* 882: 230-235.

- Miranda, M. I., Ferreira, G., Ramirez-Lugo, L. i Bermudez-Rattoni, F. (2002). **Glutamatergic Activity in the Amygdala Signals Visceral Input During Taste Memory Formation.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99: 11417-11422.
- Miranda, M. I., Ferreira, G., Ramirez-Lugo, L. i Bermudez-Rattoni, F. (2003a). **Role of Cholinergic System on the Construction of Memories: Taste Memory Encoding.** *Neurobiol Learn Mem.* 80: 211-222.
- Miranda, M. I., LaLumiere, R. T., Buen, T. V., Bermudez-Rattoni, F. i McGaugh, J. L. (2003b). **Blockade of Noradrenergic Receptors in the Basolateral Amygdala Impairs Taste Memory.** *Eur J Neurosci.* 18: 2605-2610.
- Miranda, M. I. i Bermudez-Rattoni, F. (2007). **Cholinergic Activity in the Insular Cortex Is Necessary for Acquisition and Consolidation of Contextual Memory.** *Neurobiol Learn Mem.* 87: 343-351.
- Miranda, M. I., Rodriguez-Garcia, G., Reyes-Lopez, J. V., Ferry, B. i Ferreira, G. (2008). **Differential Effects of Beta-Adrenergic Receptor Blockade in Basolateral Amygdala or Insular Cortex on Incidental and Associative Taste Learning.** *Neurobiol Learn Mem.* 90: 54-61.
- Mishima, K., Iwasaki, K., Tsukikawa, H., Matsumoto, Y., Egashira, N., Abe, K., Egawa, T. i Fujiwara, M. (2000). **The Scopolamine-Induced Impairment of Spatial Cognition Parallels the Acetylcholine Release in the Ventral Hippocampus in Rats.** *Jpn J Pharmacol.* 84: 163-173.
- Miyashita, T., Ichinohe, N. i Rockland, K. S. (2007). **Differential Modes of Termination of Amygdalothalamic and Amygdalocortical Projections in the Monkey.** *J Comp Neurol.* 502: 309-324.
- Monteiro Moreira, K., Ferreira, T. L., Vecchio Fornari, R., Zeggio Perez Figueredo, L. i Gabriela Menezes Oliveira, M. (2005). **Interaction between M1-muscarinic and glutamatergic NMDA receptors on an inhibitory avoidance task.** *Brain research bulletin.* 67(6): 504-508.
- Moore, R. Y. i Halaris, A. E. (1975). **Hippocampal Innervation by Serotonin Neurons of the Midbrain Raphe in the Rat.** *J Comp Neurol.* 164: 171-183.
- Morgan, M. A., Romanski, L. M. i LeDoux, J. E. (1993). **Extinction of Emotional Learning: Contribution of Medial Prefrontal Cortex.** *Neurosci Lett.* 163: 109-113.
- Morgan, M. A. i LeDoux, J. E. (1995). **Differential Contribution of Dorsal and Ventral Medial Prefrontal Cortex to the Acquisition and Extinction of Conditioned Fear in Rats.** *Behav Neurosci.* 109: 681-688.
- Morris, R., Frey, S., Kasambira, T. i Petrides, M. (1999). **Ibotenic Acid Lesions of the Basolateral, but Not the Central, Amygdala Interfere with Conditioned Taste Aversion: Evidence from a Combined Behavioral and Anatomical Tract-Tracing Investigation.** *Behav Neurosci.* 113: 291-302.
- Morrow, B. A., Elsworth, J. D., Rasmusson, A. M. i Roth, R. H. (1999). **The Role of Mesoprefrontal Dopamine Neurons in the Acquisition and Expression of Conditioned Fear in the Rat.** *Neuroscience.* 92: 553-564.
- Moser, E., Moser, M. B. i Andersen, P. (1993). **Spatial Learning Impairment Parallels the Magnitude of Dorsal Hippocampal Lesions, but Is Hardly Present Following Ventral Lesions.** *J Neurosci.* 13: 3916-3925.
- Moser, M. B. i Moser, E. I. (1998). **Functional Differentiation in the Hippocampus.** *Hippocampus.* 8: 608-619.
- Moses, S. N., Cole, C. i Ryan, J. D. (2005). **Relational Memory for Object Identity and Spatial Location in Rats with Lesions of Perirhinal Cortex, Amygdala and Hippocampus.** *Brain Res Bull.* 65: 501-512.
- Mosko, S., Lynch, G. i Cotman, C. W. (1973). **The Distribution of Septal Projections to the Hippocampus of the Rat.** *J Comp Neurol.* 152: 163-174.
- Moyer, J. R., Jr., Deyo, R. A. i Disterhoft, J. F. (1990). **Hippampectomy Disrupts Trace Eye-Blink Conditioning in Rabbits.** *Behav Neurosci.* 104: 243-252.
- Mrzljak, L., Levey, A. I. i Goldman-Rakic, P. S. (1993). **Association of M1 and M2 Muscarinic Receptor Proteins with Asymmetric Synapses in the Primate Cerebral Cortex: Morphological Evidence for Cholinergic Modulation of Excitatory Neurotransmission.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 90: 5194-5198.

- Mufson, E. J., Cochran, E., Benzing, W. i Kordower, J. H. (1993). **Galaninergic Innervation of the Cholinergic Vertical Limb of the Diagonal Band (Ch2) and Bed Nucleus of the Stria Terminalis in Aging, Alzheimer's Disease and Down's Syndrome.** *Dementia*. 4: 237-250.
- Muir, J. L., Everitt, B. J. i Robbins, T. W. (1994). **Ampa-Induced Excitotoxic Lesions of the Basal Forebrain: A Significant Role for the Cortical Cholinergic System in Attentional Function.** *J Neurosci*. 14: 2313-2326.
- Muir, J. L., Everitt, B. J. i Robbins, T. W. (1996). **The Cerebral Cortex of the Rat and Visual Attentional Function: Dissociable Effects of Medial Frontal, Cingulate, Anterior Dorsolateral, and Parietal Cortex Lesions on a Five-Choice Serial Reaction Time Task.** *Cereb Cortex*. 6: 470-481.
- Muller, J., Corodimas, K. P., Fridel, Z. i LeDoux, J. E. (1997). **Functional Inactivation of the Lateral and Basal Nuclei of the Amygdala by Muscimol Infusion Prevents Fear Conditioning to an Explicit Conditioned Stimulus and to Contextual Stimuli.** *Behav Neurosci*. 111: 683-691.
- Murphy, B. L., Arnsten, A. F., Goldman-Rakic, P. S. i Roth, R. H. (1996a). **Increased Dopamine Turnover in the Prefrontal Cortex Impairs Spatial Working Memory Performance in Rats and Monkeys.** *Proc Natl Acad Sci U S A*. 93: 1325-1329.
- Murphy, B. L., Arnsten, A. F., Jentsch, J. D. i Roth, R. H. (1996b). **Dopamine and Spatial Working Memory in Rats and Monkeys: Pharmacological Reversal of Stress-Induced Impairment.** *J Neurosci*. 16: 7768-7775.
- Murphy, E. R., Dalley, J. W. i Robbins, T. W. (2005). **Local Glutamate Receptor Antagonism in the Rat Prefrontal Cortex Disrupts Response Inhibition in a Visuospatial Attentional Task.** *Psychopharmacology (Berl)*. 179: 99-107.
- Murray, E. A. (2007). **The Amygdala, Reward and Emotion.** *Trends Cogn Sci*. 11: 489-497.
- Murtton, R. K. (1971). **The significance of a search image in the feeding behaviour of the wood-pigeon.** *Behaviour*. 40(10-43).
- ## N
- Nacher, J., Lanuza, E. i McEwen, B. S. (2002). **Distribution of Psa-Ncam Expression in the Amygdala of the Adult Rat.** *Neuroscience*. 113: 479-484.
- Nadel, L. (1968). **Dorsal and ventral hippocampus lesions and behavior.** *Phys. Behav*. 3: 891-900.
- Nadel, L., i O'Keefe, J. (1974). **The hippocampus in pieces and patches: An essay on modes of explanation in physiological psychology.** En: R. Bellairs & E.G. Gray (Eds.), *Essays on the nervous system: A festschrift for Prof J.Z. Young* (pp. 367-390). Oxford: Clarendon Press.
- Nader, K., Schafe, G. E. i Le Doux, J. E. (2000). **Fear Memories Require Protein Synthesis in the Amygdala for Reconsolidation after Retrieval.** *Nature*. 406: 722-726.
- Naor, C. i Dudai, Y. (1996). **Transient Impairment of Cholinergic Function in the Rat Insular Cortex Disrupts the Encoding of Taste in Conditioned Taste Aversion.** *Behav Brain Res*. 79: 61-67.
- Nathan, S. V., Griffith, Q. K., McReynolds, J. R., Hahn, E. L. i Roozendaal, B. (2004). **Basolateral Amygdala Interacts with Other Brain Regions in Regulating Glucocorticoid Effects on Different Memory Functions.** *Ann N Y Acad Sci*. 1032: 179-182.
- Neafsey, E. J., Hurley-Gius, K. M. i Arvanitis, D. (1986). **The Topographical Organization of Neurons in the Rat Medial Frontal, Insular and Olfactory Cortex Projecting to the Solitary Nucleus, Olfactory Bulb, Periaqueductal Gray and Superior Colliculus.** *Brain Res*. 377: 561-570.
- Nickell, W. T. i Shipley, M. T. (1988). **Neurophysiology of Magnocellular Forebrain Inputs to the Olfactory Bulb in the Rat: Frequency Potentiation of Field Potentials and Inhibition of Output Neurons.** *J Neurosci*. 8: 4492-4502.
- Nieto-Escamez, F. A., Sanchez-Santed, F. i de Bruin, J. P. (2002). **Cholinergic Receptor Blockade in Prefrontal Cortex and Lesions of the Nucleus Basalis: Implications for Allocentric and Egocentric Spatial Memory in Rats.** *Behav Brain Res*. 134: 93-112.
- Nishida, M., Pearsall, J., Buckner, R. L. i Walker, M. P. (2008). **Rem Sleep, Prefrontal Theta, and the Consolidation of Human Emotional Memory.** *Cereb Cortex*.

- Nishijo, H., Uwano, T., Tamura, R. i Ono, T. (1998). **Gustatory and Multimodal Neuronal Responses in the Amygdala During Licking and Discrimination of Sensory Stimuli in Awake Rats.** *J Neurophysiol.* 79: 21-36.
- Nyakas, C., Luiten, P. G., Spencer, D. G. i Traber, J. (1987). **Detailed Projection Patterns of Septal and Diagonal Band Efferents to the Hippocampus in the Rat with Emphasis on Innervation of Ca1 and Dentate Gyrus.** *Brain Res Bull.* 18: 533-545.

O

- O'Donnell, D., Ahmad, S., Wahlestedt, C. i Walker, P. (1999). **Expression of the Novel Galanin Receptor Subtype Galr2 in the Adult Rat Cns: Distinct Distribution from Galr1.** *J Comp Neurol.* 409: 469-481.
- O'Keefe, J. i Dostrovsky, J. (1971). **The Hippocampus as a Spatial Map. Preliminary Evidence from Unit Activity in the Freely-Moving Rat.** *Brain Res.* 34: 171-175.
- O'Keefe, J. i Nadel, L. (1978). **The Hippocampus as a Cognitive Map.** Oxford University Press.
- Ogren, S. O., Kehr, J. i Schott, P. A. (1996). **Effects of Ventral Hippocampal Galanin on Spatial Learning and on in Vivo Acetylcholine Release in the Rat.** *Neuroscience.* 75: 1127-1140.
- Ohm, T. G. i Braak, H. (1987). **Olfactory Bulb Changes in Alzheimer's Disease.** *Acta Neuropathol.* 73: 365-369.
- Ohno, M., Yamamoto, T., Kobayashi, M. i Watanabe, S. (1993a). **Impairment of Working Memory Induced by Scopolamine in Rats with Noradrenergic Dsp-4 Lesions.** *Eur J Pharmacol.* 238: 117-120.
- Ohno, M., Yamamoto, T. i Watanabe, S. (1993b). **Amygdaloid Nmda and Muscarinic Receptors Involved in Working Memory Performance of Rats.** *Physiol Behav.* 54: 993-997.
- Ohno, M. i Watanabe, S. (1996). **Interactive Processing between Glutamatergic and Cholinergic Systems Involved in Inhibitory Avoidance Learning of Rats.** *Eur J Pharmacol.* 312: 145-147.
- Olariu, A., Cleaver, K. M., Shore, L. E., Brewer, M. D. i Cameron, H. A. (2005). **A Natural Form of Learning Can Increase and Decrease the Survival of New Neurons in the Dentate Gyrus.** *Hippocampus.* 15: 750-762.
- Olton, D. S., Walker, J. A. i Gage, F. H. (1978). **Hippocampal Connections and Spatial Discrimination.** *Brain Res.* 139: 295-308.
- Olton, D. S., Wenk, G. L., Church, R. M. i Meck, W. H. (1988). **Attention and the Frontal Cortex as Examined by Simultaneous Temporal Processing.** *Neuropsychologia.* 26: 307-318.
- Ono, T. i Nishijo, H. (1992). **Neurophysiological Basis of the Klüver-Bucy Syndrome: Responses of Monkey Amygdaloid Neurons to Biologically Significant Objects.** En: *The Amygdala: Neurobiological Aspects os Emotion, Memory, and Mental Dysfunction.* (ed. J. P. Aggleton), pp: 167-190. Nova York: Wiley-Liss.
- Orsetti, M., Casamenti, F. i Pepeu, G. (1996). **Enhanced Acetylcholine Release in the Hippocampus and Cortex During Acquisition of an Operant Behavior.** *Brain Res.* 724: 89-96.
- Ottersen, O. P. (1982). **Connections of the Amygdala of the Rat. Iv: Corticoamygdaloid and Intraamygdaloid Connections as Studied with Axonal Transport of Horseradish Peroxidase.** *J Comp Neurol.* 205: 30-48.

P

- Packard, M. G., Introini-Collison, I. i McGaugh, J. L. (1996). **Stria Terminalis Lesions Attenuate Memory Enhancement Produced by Intracaudate Nucleus Injections of Oxotremorine.** *Neurobiol Learn Mem.* 65: 278-282.
- Pandya, D. N. i Yeterian, E. H. (1990). **Prefrontal Cortex in Relation to Other Cortical Areas in Rhesus Monkey: Architecture and Connections.** *Prog Brain Res.* 85: 63-94.
- Papatheodoropoulos, C. i Kostopoulos, G. (2000). **Dorsal-Ventral Differentiation of Short-Term Synaptic Plasticity in Rat Ca1 Hippocampal Region.** *Neurosci Lett.* 286: 57-60.

- Pape, H. C. i Stork, O. (2003). **Genes and Mechanisms in the Amygdala Involved in the Formation of Fear Memory.** *Ann N Y Acad Sci.* 985: 92-105.
- Pare, D., Pape, H. C. i Dong, J. (1995). **Bursting and Oscillating Neurons of the Cat Basolateral Amygdaloid Complex in Vivo: Electrophysiological Properties and Morphological Features.** *J Neurophysiol.* 74: 1179-1191.
- Pare, D. (2003). **Role of the Basolateral Amygdala in Memory Consolidation.** *Prog Neurobiol.* 70: 409-420.
- Parikh, V., Kozak, R., Martinez, V. i Sarter, M. (2007). **Prefrontal Acetylcholine Release Controls Cue Detection on Multiple Timescales.** *Neuron.* 56: 141-154.
- Parikh, V. i Sarter, M. (2008). **Cholinergic Mediation of Attention: Contributions of Phasic and Tonic Increases in Prefrontal Cholinergic Activity.** *Ann N Y Acad Sci.* 1129: 225-235.
- Passani, M. B., Cangioni, I., Baldi, E., Bucherelli, C., Mannaioni, P. F. i Blandina, P. (2001). **Histamine H3 Receptor-Mediated Impairment of Contextual Fear Conditioning and in-Vivo Inhibition of Cholinergic Transmission in the Rat Basolateral Amygdala.** *Eur J Neurosci.* 14: 1522-1532.
- Passetti, F., Dalley, J. W., O'Connell, M. T., Everitt, B. J. i Robbins, T. W. (2000). **Increased Acetylcholine Release in the Rat Medial Prefrontal Cortex During Performance of a Visual Attentional Task.** *Eur J Neurosci.* 12: 3051-3058.
- Passetti, F., Chudasama, Y. i Robbins, T. W. (2002). **The Frontal Cortex of the Rat and Visual Attentional Performance: Dissociable Functions of Distinct Medial Prefrontal Subregions.** *Cereb Cortex.* 12: 1254-1268.
- Passetti, F., Levita, L. i Robbins, T. W. (2003). **Sulpiride Alleviates the Attentional Impairments of Rats with Medial Prefrontal Cortex Lesions.** *Behav Brain Res.* 138: 59-69.
- Paxinos, G. i Watson, C. (1997). **The rat brain in stereotaxic coordinates.** San Diego: Academic Press.
- Peacock, M. M. i Jenkins, S. H. (1988). **Development of food preferences: social learning by Belding's ground squirrels, *Spermophilus beldingi*.** *Behav Ecol Sociobiol.* 22:393-399.
- Pearce, R. K., Hawkes, C. H. i Daniel, S. E. (1995). **The Anterior Olfactory Nucleus in Parkinson's Disease.** *Mov Disord.* 10: 283-287.
- Peinado-Manzano, M. A. (1990). **The Role of the Amygdala and the Hippocampus in Working Memory for Spatial and Non-Spatial Information.** *Behav Brain Res.* 38: 117-134.
- Peinado-Manzano, M. A. (1994). **Amygdala, Hippocampus and Associative Memory in Rats.** *Behav Brain Res.* 61: 175-190.
- Pentkowski, N. S., Blanchard, D. C., Lever, C., Litvin, Y. i Blanchard, R. J. (2006). **Effects of Lesions to the Dorsal and Ventral Hippocampus on Defensive Behaviors in Rats.** *Eur J Neurosci.* 23: 2185-2196.
- Pepou, G. i Giovannini, M. G. (2004). **Changes in Acetylcholine Extracellular Levels During Cognitive Processes.** *Learn Mem.* 11: 21-27.
- Perio, A., Terranova, J. P., Worms, P., Bluthe, R. M., Dantzer, R. i Biziere, K. (1989). **Specific Modulation of Social Memory in Rats by Cholinomimetic and Nootropic Drugs, by Benzodiazepine Inverse Agonists, but Not by Psychostimulants.** *Psychopharmacology (Berl).* 97: 262-268.
- Petersen, R. C. (1977). **Scopolamine Induced Learning Failures in Man.** *Psychopharmacology (Berl).* 52: 283-289.
- Petrides, M. i Pandya, D.N. (1994). **Comparative architectonic analysis of the human and the macaque frontal cortex.** En: Boller, F. and Grafman, J., Editors, 1994. *Handbook of Neuropsychology*, Elsevier, Amsterdam.
- Petrovich, G. D., Canteras, N. S. i Swanson, L. W. (2001). **Combinatorial Amygdalar Inputs to Hippocampal Domains and Hypothalamic Behavior Systems.** *Brain Res Brain Res Rev.* 38: 247-289.
- Petrulis, A., Alvarez, P. i Eichenbaum, H. (2005). **Neural Correlates of Social Odor Recognition and the Representation of Individual Distinctive Social Odors within Entorhinal Cortex and Ventral Subiculum.** *Neuroscience.* 130: 259-274.
- Phelps, P. E., Houser, C. R. i Vaughn, J. E. (1992). **Small Cholinergic Neurons within Fields of Cholinergic Axons Characterize Olfactory-Related Regions of Rat Telencephalon.** *Neuroscience.* 48: 121-136.

- Pickel, V. M., Segal, M. i Bloom, F. E. (1974). **A Radioautographic Study of the Efferent Pathways of the Nucleus Locus Coeruleus.** *J Comp Neurol.* 155: 15-42.
- Pikkarainen, M., Ronkko, S., Savander, V., Insausti, R. i Pitkanen, A. (1999). **Projections from the Lateral, Basal, and Accessory Basal Nuclei of the Amygdala to the Hippocampal Formation in Rat.** *J Comp Neurol.* 403: 229-260.
- Pitkanen, A., Savander, V. i LeDoux, J. E. (1997). **Organization of Intra-Amygdaloid Circuitries in the Rat: An Emerging Framework for Understanding Functions of the Amygdala.** *Trends Neurosci.* 20: 517-523.
- Pitkanen, A., Pikkarainen, M., Nurminen, N. i Ylinen, A. (2000). **Reciprocal Connections between the Amygdala and the Hippocampal Formation, Perirhinal Cortex, and Postrhinal Cortex in Rat. A Review.** *Ann N Y Acad Sci.* 911: 369-391.
- Platt, C. E., i Wickens, D. D. (1950). **The effects of anticholinesterase agents upon animal behavior: The effects of a subcutaneous injection of di-isopropyl fluorophosphates on the retention of a maze habit by the albino rat.** *American Psychologist,* 5, 254.
- Pocivavsek, A., Icenogle, L. i Levin, E. D. (2006). **Ventral Hippocampal Alpha7 and Alpha4beta2 Nicotinic Receptor Blockade and Clozapine Effects on Memory in Female Rats.** *Psychopharmacology (Berl).* 188: 597-604.
- Ponnusamy, R., Poulos, A. M. i Fanselow, M. S. (2007). **Amygdala-Dependent and Amygdala-Independent Pathways for Contextual Fear Conditioning.** *Neuroscience.* 147: 919-927.
- Posadas-Andrews, A. i Roper, T. J. (1983). **Social transmission of food-preferences in adult rats.** *Animal Behaviour.* 31:265-271.
- Pothuizen, H. H., Zhang, W. N., Jongen-Relo, A. L., Feldon, J. i Yee, B. K. (2004). **Dissociation of Function between the Dorsal and the Ventral Hippocampus in Spatial Learning Abilities of the Rat: A within-Subject, within-Task Comparison of Reference and Working Spatial Memory.** *Eur J Neurosci.* 19: 705-712.
- Potvin, O., Allen, K., Thibaudeau, G., Dore, F. Y. i Goulet, S. (2006). **Performance on Spatial Working Memory Tasks after Dorsal or Ventral Hippocampal Lesions and Adjacent Damage to the Subiculum.** *Behav Neurosci.* 120: 413-422.
- Poucet, B. i Buhot, M. C. (2004). **Effects of Medial Septal or Unilateral Hippocampal Inactivations on Reference and Working Memory in Rats.** *Hippocampus.* 4(3): 315-321.
- Powell, T. P., Guillery, R. W. i Cowan, W. M. (1957). **A Quantitative Study of the Fornixmamillo-Thalamic System.** *J Anat.* 91: 419-437.
- Power, A. E., Roozendaal, B. i McGaugh, J. L. (2000). **Glucocorticoid Enhancement of Memory Consolidation in the Rat Is Blocked by Muscarinic Receptor Antagonism in the Basolateral Amygdala.** *Eur J Neurosci.* 12: 3481-3487.
- Power, A. E. i McGaugh, J. L. (2002). **Cholinergic Activation of the Basolateral Amygdala Regulates Unlearned Freezing Behavior in Rats.** *Behav Brain Res.* 134: 307-315.
- Power, A. E., McIntyre, C. K., Litmanovich, A. i McGaugh, J. L. (2003a). **Cholinergic Modulation of Memory in the Basolateral Amygdala Involves Activation of Both M1 and M2 Receptors.** *Behav Pharmacol.* 14: 207-213.
- Power, A. E., Vazdarjanova, A. i McGaugh, J. L. (2003b). **Muscarinic Cholinergic Influences in Memory Consolidation.** *Neurobiol Learn Mem.* 80: 178-193.
- Power, A. E. (2004). **Slow-Wave Sleep, Acetylcholine, and Memory Consolidation.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101: 1795-1796.
- Prado-Alcala, R. A., Cruz-Morales, S. E. i Lopez-Miro, F. A. (1980). **Differential Effects of Cholinergic Blockade of Anterior and Posterior Caudate Nucleus on Avoidance Behaviors.** *Neurosci Lett.* 18: 339-345.
- Price, J. L., Russchen, F. T. i Amaral, D. G. (1987). **The Limbic Region II: The Amygdaloid Complex.** En: *Handbook of Chemical Neuroanatomy, Volume 5: Integrated Systems of the CNS, Part 1.* (eds. A. Björklund, T. Hökfelt i L. W. Swanson), pp: 279-388. Amsterdam: Elsevier.
- Pych, J. C., Chang, Q., Colon-Rivera, C. i Gold, P. E. (2005a). **Acetylcholine Release in Hippocampus and Striatum During Testing on a Rewarded Spontaneous Alternation Task.** *Neurobiol Learn Mem.* 84: 93-101.

Pych, J. C., Chang, Q., Colon-Rivera, C., Haag, R. i Gold, P. E. (2005b). **Acetylcholine Release in the Hippocampus and Striatum During Place and Response Training.** *Learn Mem.* 12: 564-572.

Q

Quirarte, G. L., Cruz-Morales, S. E., Cepeda, A., Garcia-Montanez, M., Roldan-Roldan, G. i Prado-Alcala, R. A. (1994). **Effects of Central Muscarinic Blockade on Passive Avoidance: Anterograde Amnesia, State Dependency, or Both?** *Behav Neural Biol.* 62: 15-20.

Quirarte, G. L., Galvez, R., Roozendaal, B. i McGaugh, J. L. (1998). **Norepinephrine Release in the Amygdala in Response to Footshock and Opioid Peptidergic Drugs.** *Brain Res.* 808: 134-140.

Quirk, G. J., Garcia, R. i Gonzalez-Lima, F. (2006). **Prefrontal Mechanisms in Extinction of Conditioned Fear.** *Biol Psychiatry.* 60: 337-343.

Quiroz-Padilla, M. F., Guillazo-Blanch, G., Vale-Martinez, A. i Marti-Nicolovius, M. (2006). **Excitotoxic Lesions of the Parafascicular Nucleus Produce Deficits in a Socially Transmitted Food Preference.** *Neurobiol Learn Mem.* 86: 256-263.

Quiroz-Padilla, M. F., Guillazo-Blanch, G., Vale-Martinez, A., Torras-Garcia, M. i Marti-Nicolovius, M. (2007). **Effects of Parafascicular Excitotoxic Lesions on Two-Way Active Avoidance and Odor-Discrimination.** *Neurobiol Learn Mem.* 88: 198-207.

R

Radyushkin, K., Anokhin, K., Meyer, B. I., Jiang, Q., Alvarez-Bolado, G. i Gruss, P. (2005). **Genetic Ablation of the Mammillary Bodies in the Foxb1 Mutant Mouse Leads to Selective Deficit of Spatial Working Memory.** *Eur J Neurosci.* 21: 219-229.

Ragozzino, M. E., Wenk, G. L. i Gold, P. E. (1994). **Glucose Attenuates a Morphine-Induced Decrease in Hippocampal Acetylcholine Output: An in Vivo Microdialysis Study in Rats.** *Brain Res.* 655: 77-82.

Ragozzino, M. E. i Gold, P. E. (1995). **Glucose Injections into the Medial Septum Reverse the Effects of Intraseptal Morphine Infusions on Hippocampal Acetylcholine Output and Memory.** *Neuroscience.* 68: 981-988.

Ragozzino, M. E., Unick, K. E. i Gold, P. E. (1996). **Hippocampal Acetylcholine Release During Memory Testing in Rats: Augmentation by Glucose.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 93: 4693-4698.

Ragozzino, M. E., Adams, S. i Kesner, R. P. (1998a). **Differential Involvement of the Dorsal Anterior Cingulate and Prelimbic-Infralimbic Areas of the Rodent Prefrontal Cortex in Spatial Working Memory.** *Behav Neurosci.* 112: 293-303.

Ragozzino, M. E. i Kesner, R. P. (1998). **The Effects of Muscarinic Cholinergic Receptor Blockade in the Rat Anterior Cingulate and Prelimbic/Infralimbic Cortices on Spatial Working Memory.** *Neurobiol Learn Mem.* 69: 241-257.

Ragozzino, M. E., Pal, S. N., Unick, K., Stefani, M. R. i Gold, P. E. (1998b). **Modulation of Hippocampal Acetylcholine Release and Spontaneous Alternation Scores by Intrahippocampal Glucose Injections.** *J Neurosci.* 18: 1595-1601.

Ragozzino, M. E., Detrick, S. i Kesner, R. P. (1999a). **Involvement of the Prelimbic-Infralimbic Areas of the Rodent Prefrontal Cortex in Behavioral Flexibility for Place and Response Learning.** *J Neurosci.* 19: 4585-4594.

Ragozzino, M. E., Wilcox, C., Raso, M. i Kesner, R. P. (1999b). **Involvement of Rodent Prefrontal Cortex Subregions in Strategy Switching.** *Behav Neurosci.* 113: 32-41.

Ragozzino, M. E. (2000). **The contribution of cholinergic and dopaminergic afferents in the rat prefrontal cortex to learning, memory and attention.** *Psychobiology.* 28: 238-247.

Ragozzino, M. E. (2002). **The Effects of Dopamine D(1) Receptor Blockade in the Prelimbic-Infralimbic Areas on Behavioral Flexibility.** *Learn Mem.* 9: 18-28.

Ragozzino, M. E., Detrick, S. i Kesner, R. P. (2002). **The Effects of Prelimbic and Infralimbic Lesions on Working Memory for Visual Objects in Rats.** *Neurobiol Learn Mem.* 77: 29-43.

- Ragozzino, M. E., Kim, J., Hassert, D., Minniti, N. i Kiang, C. (2003). **The Contribution of the Rat Prelimbic-Infralimbic Areas to Different Forms of Task Switching.** *Behav Neurosci.* 117: 1054-1065.
- Ragozzino, M. E. i Choi, D. (2004). **Dynamic Changes in Acetylcholine Output in the Medial Striatum During Place Reversal Learning.** *Learn Mem.* 11: 70-77.
- Ragozzino, M. E. (2007). **The Contribution of the Medial Prefrontal Cortex, Orbitofrontal Cortex, and Dorsomedial Striatum to Behavioral Flexibility.** *Ann N Y Acad Sci.* 1121: 355-375.
- Rainnie, D. G., Asprodini, E. K. i Shinnick-Gallagher, P. (1991). **Excitatory Transmission in the Basolateral Amygdala.** *J Neurophysiol.* 66: 986-998.
- Ramirez-Lugo, L., Miranda, M. I., Escobar, M. L., Espinosa, E. i Bermudez-Rattoni, F. (2003). **The Role of Cortical Cholinergic Pre- and Post-Synaptic Receptors in Taste Memory Formation.** *Neurobiol Learn Mem.* 79: 184-193.
- Ramirez-Lugo, L., Zavala-Vega, S. i Bermudez-Rattoni, F. (2006). **Nmda and Muscarinic Receptors of the Nucleus Accumbens Have Differential Effects on Taste Memory Formation.** *Learn Mem.* 13: 45-51.
- Rampon, C. i Tsien, J. Z. (2000). **Genetic Analysis of Learning Behavior-Induced Structural Plasticity.** *Hippocampus.* 10: 605-609.
- Rasch, B. H., Born, J. i Gais, S. (2006). **Combined Blockade of Cholinergic Receptors Shifts the Brain from Stimulus Encoding to Memory Consolidation.** *J Cogn Neurosci.* 18: 793-802.
- Rasmusson, D. D. i Dykes, R. W. (1988). **Long-Term Enhancement of Evoked Potentials in Cat Somatosensory Cortex Produced by Co-Activation of the Basal Forebrain and Cutaneous Receptors.** *Exp Brain Res.* 70: 276-286.
- Ravel, N., Akaoka, H., Gervais, R. i Chouvet, G. (1990). **The Effect of Acetylcholine on Rat Olfactory Bulb Unit Activity.** *Brain Res Bull.* 24: 151-155.
- Ravel, N., Vigouroux, M., Elaagouby, A. i Gervais, R. (1992). **Scopolamine Impairs Delayed Matching in an Olfactory Task in Rats.** *Psychopharmacology (Berl).* 109: 439-443.
- Ravel, N., Elaagouby, A. i Gervais, R. (1994). **Scopolamine Injection into the Olfactory Bulb Impairs Short-Term Olfactory Memory in Rats.** *Behav Neurosci.* 108: 317-324.
- Ray, J. P. i Price, J. L. (1992). **The Organization of the Thalamocortical Connections of the Mediodorsal Thalamic Nucleus in the Rat, Related to the Ventral Forebrain-Prefrontal Cortex Topography.** *J Comp Neurol.* 323: 167-197.
- Reep, R. L. i Winans, S. S. (1982). **Efferent Connections of Dorsal and Ventral Agranular Insular Cortex in the Hamster, Mesocricetus Auratus.** *Neuroscience.* 7: 2609-2635.
- Reep, R. L., Corwin, J. V., Hashimoto, A. i Watson, R. T. (1987). **Efferent Connections of the Rostral Portion of Medial Agranular Cortex in Rats.** *Brain Res Bull.* 19: 203-221.
- Reilly, S. i Bornovalova, M. A. (2005). **Conditioned Taste Aversion and Amygdala Lesions in the Rat: A Critical Review.** *Neurosci Biobehav Rev.* 29: 1067-1088.
- Rettig, J., Heinemann, S. H., Wunder, F., Lorra, C., Parcej, D. N., Dolly, J. O. i Pongs, O. (1994). **Inactivation Properties of Voltage-Gated K⁺ Channels Altered by Presence of Beta-Subunit.** *Nature.* 369: 289-294.
- Ricceri, L., Minghetti, L., Moles, A., Popoli, P., Confaloni, A., De Simone, R., Piscopo, P., Scattoni, M. L., di Luca, M. i Calamandrei, G. (2004). **Cognitive and Neurological Deficits Induced by Early and Prolonged Basal Forebrain Cholinergic Hypofunction in Rats.** *Exp Neurol.* 189: 162-172.
- Rich, E. L. i Shapiro, M. L. (2007). **Prelimbic/Infralimbic Inactivation Impairs Memory for Multiple Task Switches, but Not Flexible Selection of Familiar Tasks.** *J Neurosci.* 27: 4747-4755.
- Richmond, M. A., Yee, B. K., Pouzet, B., Veenman, L., Rawlins, J. N., Feldon, J. i Bannerman, D. M. (1999). **Dissociating Context and Space within the Hippocampus: Effects of Complete, Dorsal, and Ventral Excitotoxic Hippocampal Lesions on Conditioned Freezing and Spatial Learning.** *Behav Neurosci.* 113: 1189-1203.
- Riekkinen, P., Jr., Riekkinen, M. i Sirvio, J. (1993). **Cholinergic Drugs Regulate Passive Avoidance Performance Via the Amygdala.** *J Pharmacol Exp Ther.* 267: 1484-1492.

- Riekkinen, P., Jr., Kuitunen, J. i Riekkinen, M. (1995). **Effects of Scopolamine Infusions into the Anterior and Posterior Cingulate on Passive Avoidance and Water Maze Navigation.** *Brain Res.* 685: 46-54.
- Risold, P. Y. i Swanson, L. W. (1996). **Structural Evidence for Functional Domains in the Rat Hippocampus.** *Science.* 272: 1484-1486.
- Ritchey, M., Dolcos, F. i Cabeza, R. (2008). **Role of Amygdala Connectivity in the Persistence of Emotional Memories over Time: An Event-Related Fmri Investigation.** *Cereb Cortex.* 18: 2494-2504.
- Robbins, T. W., Granon, S., Muir, J. L., Durantou, F., Harrison, A. i Everitt, B. J. (1998). **Neural Systems Underlying Arousal and Attention. Implications for Drug Abuse.** *Ann N Y Acad Sci.* 846: 222-237.
- Roberts, G. W. (1992). **Neuropeptides: Cellular Morphology, Major Pathways, and Functional Considerations.** En: *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction.* (ed. J. P. Aggleton), pp: 115-142. Nova York: Wiley-Liss.
- Roberts, M. i Shapiro, M. (2002). **Nmda Receptor Antagonists Impair Memory for Nonspatial, Socially Transmitted Food Preference.** *Behav Neurosci.* 116: 1059-1069.
- Robinson, J. K. i Mao, J. B. (1997). **Differential Effects on Delayed Non-Matching-to-Position in Rats of Microinjections of Muscarinic Receptor Antagonist Scopolamine or Nmda Receptor Antagonist Mk-801 into the Dorsal or Ventral Extent of the Hippocampus.** *Brain Res.* 765: 51-60.
- Roesch, M. R., Stalnaker, T. A. i Schoenbaum, G. (2007). **Associative Encoding in Anterior Piriform Cortex Versus Orbitofrontal Cortex During Odor Discrimination and Reversal Learning.** *Cereb Cortex.* 17: 643-652.
- Roesler, R., Vianna, M. R., De-Paris, F., Quevedo, J., Walz, R. i Bianchin, M. (2000a). **Infusions of Ap5 into the Basolateral Amygdala Impair the Formation, but Not the Expression, of Step-Down Inhibitory Avoidance.** *Braz J Med Biol Res.* 33: 829-834.
- Roesler, R., Vianna, M. R., de-Paris, F., Rodrigues, C., Sant'Anna, M. K., Quevedo, J. i Ferreira, M. B. (2000b). **Nmda Receptor Antagonism in the Basolateral Amygdala Blocks Enhancement of Inhibitory Avoidance Learning in Previously Trained Rats.** *Behav Brain Res.* 112: 99-105.
- Rogers, J. L. i Kesner, R. P. (2003). **Cholinergic Modulation of the Hippocampus During Encoding and Retrieval.** *Neurobiol Learn Mem.* 80: 332-342.
- Rogers, J. L. i Kesner, R. P. (2004). **Cholinergic Modulation of the Hippocampus During Encoding and Retrieval of Tone/Shock-Induced Fear Conditioning.** *Learn Mem.* 11: 102-107.
- Rogers, J. L., Hunsaker, M. R. i Kesner, R. P. (2006). **Effects of Ventral and Dorsal Ca1 Subregional Lesions on Trace Fear Conditioning.** *Neurobiol Learn Mem.* 86: 72-81.
- Rogers, J. L. i See, R. E. (2007). **Selective Inactivation of the Ventral Hippocampus Attenuates Cue-Induced and Cocaine-Primed Reinstatement of Drug-Seeking in Rats.** *Neurobiol Learn Mem.* 87: 688-692.
- Rollins, B. L., Stines, S. G., McGuire, H. B. i King, B. M. (2001). **Effects of Amygdala Lesions on Body Weight, Conditioned Taste Aversion, and Neophobia.** *Physiol Behav.* 72: 735-742.
- Room, P., Russchen, F. T., Groenewegen, H. J. i Lohman, A. H. (1985). **Efferent Connections of the Prelimbic (Area 32) and the Infralimbic (Area 25) Cortices: An Anterograde Tracing Study in the Cat.** *J Comp Neurol.* 242: 40-55.
- Roosendaal, B., Koolhaas, J. M. i Bohus, B. (1993). **The Central Amygdala Is Involved in Conditioning but Not in Retention of Active and Passive Shock Avoidance in Male Rats.** *Behav Neural Biol.* 59: 143-149.
- Roosendaal, B. i McGaugh, J. L. (1997a). **Glucocorticoid Receptor Agonist and Antagonist Administration into the Basolateral but Not Central Amygdala Modulates Memory Storage.** *Neurobiol Learn Mem.* 67: 176-179.
- Roosendaal, B. i McGaugh, J. L. (1997b). **Basolateral Amygdala Lesions Block the Memory-Enhancing Effect of Glucocorticoid Administration in the Dorsal Hippocampus of Rats.** *Eur J Neurosci.* 9: 76-83.
- Roosendaal, B., Nguyen, B. T., Power, A. E. i McGaugh, J. L. (1999). **Basolateral Amygdala Noradrenergic Influence Enables Enhancement of Memory Consolidation Induced by Hippocampal Glucocorticoid Receptor Activation.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 96: 11642-11647.

- Roozendaal, B., de Quervain, D. J., Ferry, B., Setlow, B. i McGaugh, J. L. (2001). **Basolateral Amygdala-Nucleus Accumbens Interactions in Mediating Glucocorticoid Enhancement of Memory Consolidation.** *J Neurosci.* 21: 2518-2525.
- Roozendaal, B., Brunson, K. L., Holloway, B. L., McGaugh, J. L. i Baram, T. Z. (2002a). **Involvement of Stress-Released Corticotropin-Releasing Hormone in the Basolateral Amygdala in Regulating Memory Consolidation.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99: 13908-13913.
- Roozendaal, B., Quirarte, G. L. i McGaugh, J. L. (2002b). **Glucocorticoids Interact with the Basolateral Amygdala Beta-Adrenoceptor--Camp/Camp/Pka System in Influencing Memory Consolidation.** *Eur J Neurosci.* 15: 553-560.
- Roozendaal, B., McReynolds, J. R. i McGaugh, J. L. (2004). **The Basolateral Amygdala Interacts with the Medial Prefrontal Cortex in Regulating Glucocorticoid Effects on Working Memory Impairment.** *J Neurosci.* 24: 1385-1392.
- Roozendaal, B., Hui, G. K., Hui, I. R., Berlau, D. J., McGaugh, J. L. i Weinberger, N. M. (2006). **Basolateral Amygdala Noradrenergic Activity Mediates Corticosterone-Induced Enhancement of Auditory Fear Conditioning.** *Neurobiol Learn Mem.* 86: 249-255.
- Roozendaal, B., Lengvilas, R., McGaugh, J. L., Civelli, O. i Reinscheid, R. K. (2007). **Orphanin Fq/Nociceptin Interacts with the Basolateral Amygdala Noradrenergic System in Memory Consolidation.** *Learn Mem.* 14: 29-35.
- Roozendaal, B., Castello, N. A., Vedana, G., Barsegyan, A. i McGaugh, J. L. (2008a). **Noradrenergic Activation of the Basolateral Amygdala Modulates Consolidation of Object Recognition Memory.** *Neurobiol Learn Mem.* 90: 576-579.
- Roozendaal, B., Schelling, G. i McGaugh, J. L. (2008b). **Corticotropin-Releasing Factor in the Basolateral Amygdala Enhances Memory Consolidation Via an Interaction with the Beta-Adrenoceptor-Camp Pathway: Dependence on Glucocorticoid Receptor Activation.** *J Neurosci.* 28: 6642-6651.
- Rosat, R., Da-Silva, R. C., Zanatta, M. S., Medina, J. H. i Izquierdo, I. (1992). **Memory Consolidation of a Habituation Task: Role of N-Methyl-D-Aspartate, Cholinergic Muscarinic and Gaba-a Receptors in Different Brain Regions.** *Braz J Med Biol Res.* 25: 267-273.
- Rose, J. E. i Woolsey, C. N. (1948). **The Orbitofrontal Cortex and Its Connections with the Mediodorsal Nucleus in Rabbit, Sheep and Cat.** *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 27 (1 vol.): 210-232.
- Rosenkranz, J. A. i Grace, A. A. (2002). **Dopamine-Mediated Modulation of Odour-Evoked Amygdala Potentials During Pavlovian Conditioning.** *Nature.* 417: 282-287.
- Rosin, J. F., Datiche, F. i Cattarelli, M. (1999). **Modulation of the Piriform Cortex Activity by the Basal Forebrain: An Optical Recording Study in the Rat.** *Brain Res.* 820: 105-111.
- Ross, R. S., McGaughy, J. i Eichenbaum, H. (2005). **Acetylcholine in the Orbitofrontal Cortex Is Necessary for the Acquisition of a Socially Transmitted Food Preference.** *Learn Mem.* 12: 302-306.
- Ross, R. S. i Eichenbaum, H. (2006). **Dynamics of Hippocampal and Cortical Activation During Consolidation of a Nonspatial Memory.** *J Neurosci.* 26: 4852-4859.
- Rostami, P., Hajizadeh-Moghaddam, A. i Zarrindast, M. R. (2006). **The Effects of Histaminergic Agents in the Ventral Hippocampus of Rats in the Plus-Maze Test of Anxiety-Like Behaviours.** *Physiol Behav.* 87: 891-896.
- Rudy, J. W. i Sutherland, R. J. (1989). **The Hippocampal Formation Is Necessary for Rats to Learn and Remember Configural Discriminations.** *Behav Brain Res.* 34: 97-109.
- Rudy, J. W. (1996). **Scopolamine Administered before and after Training Impairs Both Contextual and Auditory-Cue Fear Conditioning.** *Neurobiol Learn Mem.* 65: 73-81.
- Rudy, J. W. i Matus-Amat, P. (2005). **The Ventral Hippocampus Supports a Memory Representation of Context and Contextual Fear Conditioning: Implications for a Unitary Function of the Hippocampus.** *Behav Neurosci.* 119: 154-163.
- Ruiz-Opazo, N., Lopez, L. V. i Tonkiss, J. (2004). **Modulation of Learning and Memory in Dahl Rats by Dietary Salt Restriction.** *Hypertension.* 43: 797-802.

Rustay, N. R., Wrenn, C. C., Kinney, J. W., Holmes, A., Bailey, K. R., Sullivan, T. L., Harris, A. P., Long, K. C., Saavedra, M. C., Starosta, G., Innerfield, C. E., Yang, R. J., Dreiling, J. L. i Crawley, J. N. (2005). **Galanin Impairs Performance on Learning and Memory Tasks: Findings from Galanin Transgenic and Gal-R1 Knockout Mice.** *Neuropeptides*. 39: 239-243.

S

Saar, D., Grossman, Y. i Barkai, E. (2001). **Long-Lasting Cholinergic Modulation Underlies Rule Learning in Rats.** *J Neurosci*. 21: 1385-1392.

Sacchetti, B., Lorenzini, C. A., Baldi, E., Tassoni, G. i Bucherelli, C. (1999). **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*. 19: 9570-9578.

Sachdev, R. N., Lu, S. M., Wiley, R. G. i Ebner, F. F. (1998). **Role of the Basal Forebrain Cholinergic Projection in Somatosensory Cortical Plasticity.** *J Neurophysiol*. 79: 3216-3228.

Sagar, S. M., Sharp, F. R. i Curran, T. (1988). **Expression of C-Fos Protein in Brain: Metabolic Mapping at the Cellular Level.** *Science*. 240: 1328-1331.

Sah, P., Faber, E. S., Lopez De Armentia, M. i Power, J. (2003). **The Amygdaloid Complex: Anatomy and Physiology.** *Physiol Rev*. 83: 803-834.

Sakai, N. i Yamamoto, T. (2001). **Effects of Excitotoxic Brain Lesions on Taste-Mediated Odor Learning in the Rat.** *Neurobiol Learn Mem*. 75: 128-139.

Salinas, J. A., Packard, M. G. i McGaugh, J. L. (1993). **Amygdala Modulates Memory for Changes in Reward Magnitude: Reversible Post-Training Inactivation with Lidocaine Attenuates the Response to a Reduction in Reward.** *Behav Brain Res*. 59: 153-159.

Salinas, J. A., Introvini-Collison, I. B., Dalmaz, C. i McGaugh, J. L. (1997). **Posttraining Intraamygdala Infusions of Oxotremorine and Propranolol Modulate Storage of Memory for Reductions in Reward Magnitude.** *Neurobiol Learn Mem*. 68: 51-59.

Salmond, C. H., Chatfield, D. A., Menon, D. K., Pickard, J. D. i Sahakian, B. J. (2005). **Cognitive Sequelae of Head Injury: Involvement of Basal Forebrain and Associated Structures.** *Brain*. 128: 189-200.

Sanchez-Andrade, G., James, B. M. i Kendrick, K. M. (2005). **Neural Encoding of Olfactory Recognition Memory.** *J Reprod Dev*. 51: 547-558.

Saper, C. B. (1984). **Organization of Cerebral Cortical Afferent Systems in the Rat. II. Magnocellular Basal Nucleus.** *J Comp Neurol*. 222: 313-342.

Saper, C. B. (1985). **Organization of Cerebral Cortical Afferent Systems in the Rat. II. Hypothalamocortical Projections.** *J Comp Neurol*. 237: 21-46.

Sapolsky, R. M. (1985). **Glucocorticoid Toxicity in the Hippocampus: Temporal Aspects of Neuronal Vulnerability.** *Brain Res*. 359: 300-305.

Sara, S. J., Rouillet, P. i Przybyslawski, J. (1999). **Consolidation of Memory for Odor-Reward Association: Beta-Adrenergic Receptor Involvement in the Late Phase.** *Learn Mem*. 6: 88-96.

Sarter, M., Bruno, J. P., Givens, B., Moore, H., McGaughy, J. i McMahon, K. (1996). **Neuronal Mechanisms Mediating Drug-Induced Cognition Enhancement: Cognitive Activity as a Necessary Intervening Variable.** *Brain Res Cogn Brain Res*. 3: 329-343.

Sarter, M. i Bruno, J. P. (1997). **Cognitive Functions of Cortical Acetylcholine: Toward a Unifying Hypothesis.** *Brain Res Brain Res Rev*. 23: 28-46.

Sarter, M., Bruno, J. P. i Turchi, J. (1999). **Basal Forebrain Afferent Projections Modulating Cortical Acetylcholine, Attention, and Implications for Neuropsychiatric Disorders.** *Ann N Y Acad Sci*. 877: 368-382.

Sarter, M. i Bruno, J. P. (2000). **Cortical Cholinergic Inputs Mediating Arousal, Attentional Processing and Dreaming: Differential Afferent Regulation of the Basal Forebrain by Telencephalic and Brainstem Afferents.** *Neuroscience*. 95: 933-952.

Sarter, M., Givens, B. i Bruno, J. P. (2001). **The Cognitive Neuroscience of Sustained Attention: Where Top-Down Meets Bottom-Up.** *Brain Res Brain Res Rev*. 35: 146-160.

- Sarter, M., Bruno, J. P. i Givens, B. (2003). **Attentional Functions of Cortical Cholinergic Inputs: What Does It Mean for Learning and Memory?** *Neurobiol Learn Mem.* 80: 245-256.
- Sarter, M., Hasselmo, M. E., Bruno, J. P. i Givens, B. (2005). **Unraveling the Attentional Functions of Cortical Cholinergic Inputs: Interactions between Signal-Driven and Cognitive Modulation of Signal Detection.** *Brain Res Brain Res Rev.* 48: 98-111.
- Satoh, K. i Fibiger, H. C. (1986). **Cholinergic Neurons of the Laterodorsal Tegmental Nucleus: Efferent and Afferent Connections.** *J Comp Neurol.* 253: 277-302.
- Savonenko, A., Werka, T., Nikolaev, E., Zielinski, K. i Kaczmarek, L. (2003). **Complex Effects of Nmda Receptor Antagonist Apv in the Basolateral Amygdala on Acquisition of Two-Way Avoidance Reaction and Long-Term Fear Memory.** *Learn Mem.* 10: 293-303.
- Schacter, D. L. i Tulving, A. (Eds.) (1994). **Memory Systems.** Cambridge, MA: MIT Press.
- Schafe, G. E. i LeDoux, J. E. (2000). **Memory Consolidation of Auditory Pavlovian Fear Conditioning Requires Protein Synthesis and Protein Kinase a in the Amygdala.** *J Neurosci.* 20: RC96.
- Schliebs, R. i Arendt, T. (2006). **The Significance of the Cholinergic System in the Brain During Aging and in Alzheimer's Disease.** *J Neural Transm.* 113: 1625-1644.
- Schoenbaum, G., Chiba, A. A. i Gallagher, M. (1998). **Orbitofrontal Cortex and Basolateral Amygdala Encode Expected Outcomes During Learning.** *Nat Neurosci.* 1: 155-159.
- Schoenbaum, G., Chiba, A. A. i Gallagher, M. (1999). **Neural Encoding in Orbitofrontal Cortex and Basolateral Amygdala During Olfactory Discrimination Learning.** *J Neurosci.* 19: 1876-1884.
- Schoenbaum, G., Chiba, A. A. i Gallagher, M. (2000). **Changes in Functional Connectivity in Orbitofrontal Cortex and Basolateral Amygdala During Learning and Reversal Training.** *J Neurosci.* 20: 5179-5189.
- Schoenbaum, G., Setlow, B., Nugent, S. L., Saddoris, M. P. i Gallagher, M. (2003). **Lesions of Orbitofrontal Cortex and Basolateral Amygdala Complex Disrupt Acquisition of Odor-Guided Discriminations and Reversals.** *Learn Mem.* 10: 129-140.
- Schoenbaum, G., Roesch, M. R. i Stalnaker, T. A. (2006). **Orbitofrontal Cortex, Decision-Making and Drug Addiction.** *Trends Neurosci.* 29: 116-124.
- Schroeder, J. P. i Packard, M. G. (2002). **Posttraining Intra-Basolateral Amygdala Scopolamine Impairs Food- and Amphetamine-Induced Conditioned Place Preferences.** *Behav Neurosci.* 116: 922-927.
- Schroeder, J. P. i Packard, M. G. (2003). **Systemic or Intra-Amygdala Injections of Glucose Facilitate Memory Consolidation for Extinction of Drug-Induced Conditioned Reward.** *Eur J Neurosci.* 17: 1482-1488.
- Schroeder, J. P. i Packard, M. G. (2004). **Facilitation of Memory for Extinction of Drug-Induced Conditioned Reward: Role of Amygdala and Acetylcholine.** *Learn Mem.* 11: 641-647.
- Seamans, J. K., Floresco, S. B. i Phillips, A. G. (1995). **Functional Differences between the Prelimbic and Anterior Cingulate Regions of the Rat Prefrontal Cortex.** *Behav Neurosci.* 109: 1063-1073.
- Seamans, J. K., Floresco, S. B. i Phillips, A. G. (1998). **D1 Receptor Modulation of Hippocampal-Prefrontal Cortical Circuits Integrating Spatial Memory with Executive Functions in the Rat.** *J Neurosci.* 18: 1613-1621.
- See, R. E., Kruzich, P. J. i Grimm, J. W. (2001). **Dopamine, but Not Glutamate, Receptor Blockade in the Basolateral Amygdala Attenuates Conditioned Reward in a Rat Model of Relapse to Cocaine-Seeking Behavior.** *Psychopharmacology (Berl).* 154: 301-310.
- See, R. E., McLaughlin, J. i Fuchs, R. A. (2003). **Muscarinic Receptor Antagonism in the Basolateral Amygdala Blocks Acquisition of Cocaine-Stimulus Association in a Model of Relapse to Cocaine-Seeking Behavior in Rats.** *Neuroscience.* 117: 477-483.
- Semba, K. i Fibiger, H. C. (1989). **Organization of Central Cholinergic Systems.** *Prog Brain Res.* 79: 37-63.
- Sesack, S. R., Deutch, A. Y., Roth, R. H. i Bunney, B. S. (1989). **Topographical Organization of the Efferent Projections of the Medial Prefrontal Cortex in the Rat: An Anterograde Tract-Tracing Study with Phaseolus Vulgaris Leucoagglutinin.** *J Comp Neurol.* 290: 213-242.

- Sevelinges, Y., Gervais, R., Messaoudi, B., Granjon, L. i Mouly, A. M. (2004). **Olfactory Fear Conditioning Induces Field Potential Potentiation in Rat Olfactory Cortex and Amygdala.** *Learn Mem.* 11: 761-769.
- Sherman, S. J., Atri, A., Hasselmo, M. E., Stern, C. E. i Howard, M. W. (2003). **Scopolamine Impairs Human Recognition Memory: Data and Modeling.** *Behav Neurosci.* 117: 526-539.
- Shinoe, T., Matsui, M., Taketo, M. M. i Manabe, T. (2005). **Modulation of Synaptic Plasticity by Physiological Activation of M1 Muscarinic Acetylcholine Receptors in the Mouse Hippocampus.** *J Neurosci.* 25: 11194-11200.
- Shiple, M. T. i Ennis, M. (1996). **Functional Organization of Olfactory System.** *J Neurobiol.* 30: 123-176.
- Siegel, A. i Tassoni, J. P. (1971). **Differential Efferent Projections from the Ventral and Dorsal Hippocampus of the Cat.** *Brain Behav Evol.* 4: 185-200.
- Sienkiewicz-Jarosz, H., Czlonkowska, A. I., Siemiatkowski, M., Maciejak, P., Szyndler, J. i Plaznik, A. (2000). **The Effects of Physostigmine and Cholinergic Receptor Ligands on Novelty-Induced Neophobia.** *J Neural Transm.* 107: 1403-1412.
- Simbayi, L. C., Boakes, R. A. i Burton, M. J. (1986). **Effects of Basolateral Amygdala Lesions on Taste Aversions Produced by Lactose and Lithium Chloride in the Rat.** *Behav Neurosci.* 100: 455-465.
- Sinopoli, K. J., Floresco, S. B. i Galea, L. A. (2006). **Systemic and Local Administration of Estradiol into the Prefrontal Cortex or Hippocampus Differentially Alters Working Memory.** *Neurobiol Learn Mem.* 86: 293-304.
- Sipos, M. L., Burchnell, V. i Galbicka, G. (1999). **Dose-Response Curves and Time-Course Effects of Selected Anticholinergics on Locomotor Activity in Rats.** *Psychopharmacology (Berl).* 147: 250-256.
- Sloan, N. i Jasper, H. (1950). **Studies of the Regulatory Functions of the Limbic Cortex.** *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 2: 317-327.
- Smith, C. A., Countryman, R. A., Sahuque, L. L. i Colombo, P. J. (2007). **Time-Courses of Fos Expression in Rat Hippocampus and Neocortex Following Acquisition and Recall of a Socially Transmitted Food Preference.** *Neurobiol Learn Mem.* 88: 65-74.
- Smith, Y. i Pare, D. (1994). **Intra-Amygdaloid Projections of the Lateral Nucleus in the Cat: Pha-L Anterograde Labeling Combined with Postembedding Gaba and Glutamate Immunocytochemistry.** *J Comp Neurol.* 342: 232-248.
- Smith, Y., Pare, J. F. i Pare, D. (1998). **Cat Intraamygdaloid Inhibitory Network: Ultrastructural Organization of Parvalbumin-Immunoreactive Elements.** *J Comp Neurol.* 391: 164-179.
- Snyder, J. S., Hong, N. S., McDonald, R. J. i Wojtowicz, J. M. (2005). **A Role for Adult Neurogenesis in Spatial Long-Term Memory.** *Neuroscience.* 130: 843-852.
- Solomon, N. G., Yeager, C. S. i Beeler, L. A. (2002). **Social Transmission and Memory of Food Preferences in Pine Voles (*Microtus pinetorum*).** *J Comp Psychol.* 116: 35-38.
- Somogyi, P., Tamas, G., Lujan, R. i Buhl, E. H. (1998). **Salient Features of Synaptic Organisation in the Cerebral Cortex.** *Brain Res Brain Res Rev.* 26: 113-135.
- Sorvari, H., Soininen, H., Paljarvi, L., Karkola, K. i Pitkanen, A. (1995). **Distribution of Parvalbumin-Immunoreactive Cells and Fibers in the Human Amygdaloid Complex.** *J Comp Neurol.* 360: 185-212.
- Squire, L. R. (1992). **Memory and the Hippocampus: A Synthesis from Findings with Rats, Monkeys, and Humans.** *Psychol Rev.* 99: 195-231.
- Squire, L. R. (1993). **The Hippocampus and Spatial Memory.** *Trends Neurosci.* 16: 56-57.
- Squire, L. R., Stark, C. E. i Clark, R. E. (2004). **The Medial Temporal Lobe.** *Annu Rev Neurosci.* 27: 279-306.
- Stanton, P. K. i Sarvey, J. M. (1985). **The Effect of High-Frequency Electrical Stimulation and Norepinephrine on Cyclic Amp Levels in Normal Versus Norepinephrine-Depleted Rat Hippocampal Slices.** *Brain Res.* 358: 343-348.
- Stefani, M. R. i Gold, P. E. (2001). **Intrahippocampal Infusions of K-ATP Channel Modulators Influence Spontaneous Alternation Performance: Relationships to Acetylcholine Release in the Hippocampus.** *J Neurosci.* 21: 609-614.

- Steiner, R. A., Hohmann, J. G., Holmes, A., Wrenn, C. C., Cadd, G., Jureus, A., Clifton, D. K., Luo, M., Gutshall, M., Ma, S. Y., Mufson, E. J. i Crawley, J. N. (2001). **Galanin Transgenic Mice Display Cognitive and Neurochemical Deficits Characteristic of Alzheimer's Disease.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98: 4184-4189.
- Stevens, R. i Cowey, A. (1973). **Effects of Dorsal and Ventral Hippocampal Lesions on Spontaneous Alternation, Learned Alternation and Probability Learning in Rats.** *Brain Res.* 52: 203-224.
- Stork, O. i Pape, H. C. (2002). **Fear Memory and the Amygdala: Insights from a Molecular Perspective.** *Cell Tissue Res.* 310: 271-277.
- Stratton, L. O. i Petrinovich, L. (1963). **Post-Trial Injections of an Anti-Cholinesterase Drug and Maze Learning in Two Strains of Rats.** *Psychopharmacologia.* 5: 47-54.
- Strupp, B. J., Bunsey, M., Bertsche, B., Levitsky, D. A. i Kesler, M. (1990). **Enhancement and Impairment of Memory Retrieval by a Vasopressin Metabolite: An Interaction with the Accessibility of the Memory.** *Behav Neurosci.* 104: 268-276.
- Stubley-Weatherly, L., Harding, J. W. i Wright, J. W. (1996). **Effects of Discrete Kainic Acid-Induced Hippocampal Lesions on Spatial and Contextual Learning and Memory in Rats.** *Brain Res.* 716: 29-38.
- Sullivan, R. M. i Wilson, D. A. (1993). **Role of the Amygdala Complex in Early Olfactory Associative Learning.** *Behav Neurosci.* 107: 254-263.
- Sun, W. i Rebec, G. V. (2003). **Lidocaine Inactivation of Ventral Subiculum Attenuates Cocaine-Seeking Behavior in Rats.** *J Neurosci.* 23: 10258-10264.
- Sutherland, R. J. (1982). **The Dorsal Diencephalic Conduction System: A Review of the Anatomy and Functions of the Habenular Complex.** *Neurosci Biobehav Rev.* 6: 1-13.
- Sutherland, R. J., O'Brien, J. i Lehmann, H. (2008). **Absence of Systems Consolidation of Fear Memories after Dorsal, Ventral, or Complete Hippocampal Damage.** *Hippocampus.* 18: 710-718.
- Swanson, L. W. i Cowan, W. M. (1975). **Hippocampo-Hypothalamic Connections: Origin in Subicular Cortex, Not Ammon's Horn.** *Science.* 189: 303-304.
- Swanson, L. W. i Hartman, B. K. (1975). **The Central Adrenergic System. An Immunofluorescence Study of the Location of Cell Bodies and Their Efferent Connections in the Rat Utilizing Dopamine-Beta-Hydroxylase as a Marker.** *J Comp Neurol.* 163: 467-505.
- Swanson, L. W. i Cowan, W. M. (1977). **An Autoradiographic Study of the Organization of the Efferent Connections of the Hippocampal Formation in the Rat.** *J Comp Neurol.* 172: 49-84.
- Swanson, L. W., Wyss, J. M. i Cowan, W. M. (1978). **An Autoradiographic Study of the Organization of Intrahippocampal Association Pathways in the Rat.** *J Comp Neurol.* 181: 681-715.
- Swanson, L. W. (1981). **A Direct Projection from Ammon's Horn to Prefrontal Cortex in the Rat.** *Brain Res.* 217: 150-154.
- Swanson, L. W. (1998). **Brain maps: structure of the rat brain.** Amsterdam: Elsevier.
- Sziklas, V. i Petrides, M. (1993). **Memory Impairments Following Lesions to the Mammillary Region of the Rat.** *Eur J Neurosci.* 5: 525-540.

T

- Takahashi, L. K., Hubbard, D. T., Lee, I., Dar, Y. i Sipes, S. M. (2007). **Predator Odor-Induced Conditioned Fear Involves the Basolateral and Medial Amygdala.** *Behav Neurosci.* 121: 100-110.
- Takashima, A., Petersson, K. M., Rutters, F., Tendolkar, I., Jensen, O., Zwarts, M. J., McNaughton, B. L. i Fernandez, G. (2006). **Declarative Memory Consolidation in Humans: A Prospective Functional Magnetic Resonance Imaging Study.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103: 756-761.
- Tanaka, Y., Sakurai, M. i Hayashi, S. (1989). **Effect of Scopolamine and Hp 029, a Cholinesterase Inhibitor, on Long-Term Potentiation in Hippocampal Slices of the Guinea Pig.** *Neurosci Lett.* 98: 179-183.

- Taylor, C. L., Latimer, M. P. i Winn, P. (2003). **Impaired Delayed Spatial Win-Shift Behaviour on the Eight Arm Radial Maze Following Excitotoxic Lesions of the Medial Prefrontal Cortex in the Rat.** *Behav Brain Res.* 147: 107-114.
- Taylor, G. A., Rodriguiz, R. M., Greene, R. I., Daniell, X., Henry, S. C., Crooks, K. R., Kotloski, R., Tessarollo, L., Phillips, L. E. i Wetsel, W. C. (2008). **Behavioral Characterization of P311 Knockout Mice.** *Genes Brain Behav.*
- Taylor, J. R., Birnbaum, S., Ubriani, R. i Arnsten, A. F. (1999). **Activation of Camp-Dependent Protein Kinase a in Prefrontal Cortex Impairs Working Memory Performance.** *J Neurosci.* 19: RC23.
- Tazumi, T. i Okaichi, H. (2002). **Effect of Lesions in the Lateral Nucleus of the Amygdala on Fear Conditioning Using Auditory and Visual Conditioned Stimuli in Rats.** *Neurosci Res.* 43: 163-170.
- Terry, A. V., Jr. i Buccafusco, J. J. (2003). **The Cholinergic Hypothesis of Age and Alzheimer's Disease-Related Cognitive Deficits: Recent Challenges and Their Implications for Novel Drug Development.** *J Pharmacol Exp Ther.* 306: 821-827.
- Thibaudeau, G., Potvin, O., Allen, K., Dore, F. Y. i Goulet, S. (2007). **Dorsal, Ventral, and Complete Excitotoxic Lesions of the Hippocampus in Rats Failed to Impair Appetitive Trace Conditioning.** *Behav Brain Res.* 185: 9-20.
- Thompson, S. M. i Robertson, R. T. (1987). **Organization of Subcortical Pathways for Sensory Projections to the Limbic Cortex. I. Subcortical Projections to the Medial Limbic Cortex in the Rat.** *J Comp Neurol.* 265: 175-188.
- Tomaz, C., Dickinson-Anson, H. i McGaugh, J. L. (1992). **Basolateral Amygdala Lesions Block Diazepam-Induced Anterograde Amnesia in an Inhibitory Avoidance Task.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 89: 3615-3619.
- Tonkiss, J. i Rawlins, J. N. (1992). **Mammillary Body Lesions and Restricted Subicular Output Lesions Produce Long-Lasting Drl Performance Impairments in Rats.** *Exp Brain Res.* 90: 572-582.
- Torras-Garcia, M., Lelong, J., Tronel, S. i Sara, S. J. (2005). **Reconsolidation after Remembering an Odor-Reward Association Requires Nmda Receptors.** *Learn Mem.* 12: 18-22.
- Toumane, A., Durkin, T., Marighetto, A., Galey, D. i Jaffard, R. (1988). **Differential Hippocampal and Cortical Cholinergic Activation During the Acquisition, Retention, Reversal and Extinction of a Spatial Discrimination in an 8-Arm Radial Maze by Mice.** *Behav Brain Res.* 30: 225-234.
- Toumane, A. i Durkin, T. P. (1993). **Time Gradient for Post-Test Vulnerability to Scopolamine-Induced Amnesia Following the Initial Acquisition Session of a Spatial Reference Memory Task in Mice.** *Behav Neural Biol.* 60: 139-151.
- Touzani, K., Taghzouti, K. i Velley, L. (1997). **Increase of the Aversive Value of Taste Stimuli Following Ibotenic Acid Lesion of the Central Amygdaloid Nucleus in the Rat.** *Behav Brain Res.* 88: 133-142.
- Touzani, K. i Sclafani, A. (2005). **Critical Role of Amygdala in Flavor but Not Taste Preference Learning in Rats.** *Eur J Neurosci.* 22: 1767-1774.
- Trivedi, M. A. i Coover, G. D. (2004). **Lesions of the Ventral Hippocampus, but Not the Dorsal Hippocampus, Impair Conditioned Fear Expression and Inhibitory Avoidance on the Elevated T-Maze.** *Neurobiol Learn Mem.* 81: 172-184.
- Trivedi, M. A. i Coover, G. D. (2006). **Neurotoxic Lesions of the Dorsal and Ventral Hippocampus Impair Acquisition and Expression of Trace-Conditioned Fear-Potentiated Startle in Rats.** *Behav Brain Res.* 168: 289-298.
- Tronel, S. i Sara, S. J. (2002). **Mapping of Olfactory Memory Circuits: Region-Specific C-Fos Activation after Odor-Reward Associative Learning or after Its Retrieval.** *Learn Mem.* 9: 105-111.
- Tronel, S. i Sara, S. J. (2003). **Blockade of Nmda Receptors in Prelimbic Cortex Induces an Enduring Amnesia for Odor-Reward Associative Learning.** *J Neurosci.* 23: 5472-5476.
- Tronel, S., Feenstra, M. G. i Sara, S. J. (2004). **Noradrenergic Action in Prefrontal Cortex in the Late Stage of Memory Consolidation.** *Learn Mem.* 11: 453-458.
- Tulving, E. (1972). **Episodic and semantic memory.** En E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory.* New York: Academic Press.

- Turchi, J. i Sarter, M. (1997). **Cortical Acetylcholine and Processing Capacity: Effects of Cortical Cholinergic Deafferentation on Crossmodal Divided Attention in Rats.** *Brain Res Cogn Brain Res.* 6: 147-158.
- Turchi, J. i Sarter, M. (2000). **Cortical Cholinergic Inputs Mediate Processing Capacity: Effects of 192 Igg-Saporin-Induced Lesions on Olfactory Span Performance.** *Eur J Neurosci.* 12: 4505-4514.
- Tuunanen, J. i Pitkanen, A. (2000). **Do Seizures Cause Neuronal Damage in Rat Amygdala Kindling?** *Epilepsy Res.* 39: 171-176.

U

- Umbriaco, D., Garcia, S., Beaulieu, C. i Descarries, L. (1995). **Relational Features of Acetylcholine, Noradrenaline, Serotonin and Gaba Axon Terminals in the Stratum Radiatum of Adult Rat Hippocampus (Ca1).** *Hippocampus.* 5: 605-620.
- Umegaki, H., Munoz, J., Meyer, R. C., Spangler, E. L., Yoshimura, J., Ikari, H., Iguchi, A. i Ingram, D. K. (2001). **Involvement of Dopamine D(2) Receptors in Complex Maze Learning and Acetylcholine Release in Ventral Hippocampus of Rats.** *Neuroscience.* 103: 27-33.

V

- Vale-Martinez, A., Guillazo-Blanch, G., Marti-Nicolovius, M., Nadal, R., Arevalo-Garcia, R. i Morgado-Bernal, I. (2002). **Electrolytic and Ibotenic Acid Lesions of the Nucleus Basalis Magnocellularis Interrupt Long-Term Retention, but Not Acquisition of Two-Way Active Avoidance, in Rats.** *Exp Brain Res.* 142: 52-66.
- Valsecchi, P. i Galef, B. G., Jr. (1989). **Social influences on the food preferences of house mice (*Mus musculus*).** *Int J Comp Psychol.* 2:245-256.
- Valsecchi, P., Choleris, E., Moles, A., Guo, C. i Mainardi, M. (1996). **Kinship and familiarity as factors affecting social transfer of food preferences in adult Mongolian gerbils.** *J Comp Psychol.* 110:243-251.
- Van der Werf, Y. D., Witter, M. P. i Groenewegen, H. J. (2002). **The Intralaminar and Midline Nuclei of the Thalamus. Anatomical and Functional Evidence for Participation in Processes of Arousal and Awareness.** *Brain Res Brain Res Rev.* 39: 107-140.
- Van der Zee, E. A. i Luiten, P. G. (1999). **Muscarinic Acetylcholine Receptors in the Hippocampus, Neocortex and Amygdala: A Review of Immunocytochemical Localization in Relation to Learning and Memory.** *Prog Neurobiol.* 58: 409-471.
- Van Eden, C. G., Lamme, V. A. i Uylings, H. B. (1992). **Heterotopic Cortical Afferents to the Medial Prefrontal Cortex in the Rat. A Combined Retrograde and Anterograde Tracer Study.** *Eur J Neurosci.* 4: 77-97.
- Van Eden, C. G. i Buijs, R. M. (2000). **Functional Neuroanatomy of the Prefrontal Cortex: Autonomic Interactions.** *Prog Brain Res.* 126: 49-62.
- Van Groen, T. i Wyss, J. M. (1990). **Extrinsic Projections from Area Ca1 of the Rat Hippocampus: Olfactory, Cortical, Subcortical, and Bilateral Hippocampal Formation Projections.** *J Comp Neurol.* 302: 515-528.
- Van Haaren, F., De Bruin, J. P., Heinsbroek, R. P. i Van de Poll, N. E. (1985). **Delayed Spatial Response Alternation: Effects of Delay-Interval Duration and Lesions of the Medial Prefrontal Cortex on Response Accuracy of Male and Female Wistar Rats.** *Behav Brain Res.* 18: 41-49.
- Van Stegeren, A. H. (2008). **The Role of the Noradrenergic System in Emotional Memory.** *Acta Psychol (Amst).* 127: 532-541.
- Vanderwolf, C. H. i Cain, D. P. (1994). **The Behavioral Neurobiology of Learning and Memory: A Conceptual Reorientation.** *Brain Res Brain Res Rev.* 19: 264-297.
- Vann, S. D., Brown, M. W., Erichsen, J. T. i Aggleton, J. P. (2000). **Fos Imaging Reveals Differential Patterns of Hippocampal and Parahippocampal Subfield Activation in Rats in Response to Different Spatial Memory Tests.** *J Neurosci.* 20: 2711-2718.
- Vazdarjanova, A. i McGaugh, J. L. (1998). **Basolateral Amygdala Is Not Critical for Cognitive Memory of Contextual Fear Conditioning.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 95: 15003-15007.

- Vazdarjanova, A. i McGaugh, J. L. (1999). **Basolateral Amygdala Is Involved in Modulating Consolidation of Memory for Classical Fear Conditioning.** *J Neurosci.* 19: 6615-6622.
- Verney, C., Baulac, M., Berger, B., Alvarez, C., Vigny, A. i Helle, K. B. (1985). **Morphological Evidence for a Dopaminergic Terminal Field in the Hippocampal Formation of Young and Adult Rat.** *Neuroscience.* 14: 1039-1052.
- Vertes, R. P., Colom, L. V., Fortin, W. J. i Bland, B. H. (1993). **Brainstem Sites for the Carbachol Elicitation of the Hippocampal Theta Rhythm in the Rat.** *Exp Brain Res.* 96: 419-429.
- Vertes, R. P., Fortin, W. J. i Crane, A. M. (1999). **Projections of the Median Raphe Nucleus in the Rat.** *J Comp Neurol.* 407: 555-582.
- Vertes, R. P. (2002). **Analysis of Projections from the Medial Prefrontal Cortex to the Thalamus in the Rat, with Emphasis on Nucleus Reuniens.** *J Comp Neurol.* 442: 163-187.
- Vertes, R. P. (2004). **Differential Projections of the Infralimbic and Prelimbic Cortex in the Rat.** *Synapse.* 51: 32-58.
- Verwer, R. W., Meijer, R. J., Van Uum, H. F. i Witter, M. P. (1997). **Collateral Projections from the Rat Hippocampal Formation to the Lateral and Medial Prefrontal Cortex.** *Hippocampus.* 7: 397-402.
- Vician, L., Lim, I. K., Ferguson, G., Tocco, G., Baudry, M. i Herschman, H. R. (1995). **Synaptotagmin Iv Is an Immediate Early Gene Induced by Depolarization in Pc12 Cells and in Brain.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 92: 2164-2168.
- Vizi, E. S. i Kiss, J. P. (1998). **Neurochemistry and Pharmacology of the Major Hippocampal Transmitter Systems: Synaptic and Nonsynaptic Interactions.** *Hippocampus.* 8: 566-607.
- Vouimba, R. M., Yaniv, D. i Richter-Levin, G. (2007). **Glucocorticoid Receptors and Beta-Adrenoceptors in Basolateral Amygdala Modulate Synaptic Plasticity in Hippocampal Dentate Gyrus, but Not in Area Ca1.** *Neuropharmacology.* 52: 244-252.
- ## W
- Wainer, B. H., Levey, A. I., Rye, D. B., Mesulam, M. M. i Mufson, E. J. (1985). **Cholinergic and Non-Cholinergic Septohippocampal Pathways.** *Neurosci Lett.* 54: 45-52.
- Wainer, B. H. i Mesulam, M. M. (1990). **Ascending cholinergic pathways in rat brain.** *In Brain Cholinergic Systems* M. Steriade i D. Biesold, editors. Nova York: Oxford University Press. 65-119
- Walker, D. L., Paschall, G. Y. i Davis, M. (2005). **Glutamate Receptor Antagonist Infusions into the Basolateral and Medial Amygdala Reveal Differential Contributions to Olfactory Vs. Context Fear Conditioning and Expression.** *Learn Mem.* 12: 120-129.
- Wallenstein, G. V. i Vago, D. R. (2001). **Intrahippocampal Scopolamine Impairs Both Acquisition and Consolidation of Contextual Fear Conditioning.** *Neurobiol Learn Mem.* 75: 245-252.
- Wan, R. Q., Pang, K. i Olton, D. S. (1994). **Hippocampal and Amygdaloid Involvement in Nonspatial and Spatial Working Memory in Rats: Effects of Delay and Interference.** *Behav Neurosci.* 108: 866-882.
- Wang, Y., Fontanini, A. i Katz, D. B. (2006). **Temporary Basolateral Amygdala Lesions Disrupt Acquisition of Socially Transmitted Food Preferences in Rats.** *Learn Mem.* 13: 794-800.
- Warburton, E. C., Koder, T., Cho, K., Massey, P. V., Duguid, G., Barker, G. R., Aggleton, J. P., Bashir, Z. I. i Brown, M. W. (2003). **Cholinergic Neurotransmission Is Essential for Perirhinal Cortical Plasticity and Recognition Memory.** *Neuron.* 38: 987-996.
- Washburn, M. S. i Moises, H. C. (1992). **Electrophysiological and Morphological Properties of Rat Basolateral Amygdaloid Neurons in Vitro.** *J Neurosci.* 12: 4066-4079.
- Webster, H. H., Hanisch, U. K., Dykes, R. W. i Biesold, D. (1991). **Basal Forebrain Lesions with or without Reserpine Injection Inhibit Cortical Reorganization in Rat Hindpaw Primary Somatosensory Cortex Following Sciatic Nerve Section.** *Somatosens Mot Res.* 8: 327-346.
- Weinberger, N. M. (1998). **Physiological Memory in Primary Auditory Cortex: Characteristics and Mechanisms.** *Neurobiol Learn Mem.* 70: 226-251.

- Wenk, H., Meyer, U. i Bigl, V. (1977). **Centrifugal Cholinergic Connections in the Olfactory System of Rats.** *Neuroscience*. 2: 797-800.
- Wenk, G. L. (1997) **The nucleus basalis magnocellularis cholinergic system: one hundred years of progress.** *Neurobiol Learn Mem.* 67(2):85-95.
- Wesnes, K. i Warburton, D. M. (1983). **Effects of Scopolamine on Stimulus Sensitivity and Response Bias in a Visual Vigilance Task.** *Neuropsychobiology*. 9: 154-157.
- Wesnes, K. i Warburton, D. M. (1984). **Effects of Scopolamine and Nicotine on Human Rapid Information Processing Performance.** *Psychopharmacology (Berl)*. 82: 147-150.
- White, N. M. i McDonald, R. J. (1993). **Acquisition of a Spatial Conditioned Place Preference Is Impaired by Amygdala Lesions and Improved by Fornix Lesions.** *Behav Brain Res.* 55: 269-281.
- Whitehouse, J. M. (1964). **Effects of Atropine on Discrimination Learning in the Rat.** *J Comp Physiol Psychol.* 57: 13-15.
- Whitehouse, P. J., Price, D. L., Struble, R. G., Clark, A. W., Coyle, J. T. i Delon, M. R. (1982). **Alzheimer's Disease and Senile Dementia: Loss of Neurons in the Basal Forebrain.** *Science*. 215: 1237-1239.
- Whitehouse, P. J., Hedreen, J. C., White, C. L., 3rd i Price, D. L. (1983). **Basal Forebrain Neurons in the Dementia of Parkinson Disease.** *Ann Neurol.* 13: 243-248.
- Wilensky, A. E., Schafe, G. E. i LeDoux, J. E. (1999). **Functional Inactivation of the Amygdala before but Not after Auditory Fear Conditioning Prevents Memory Formation.** *J Neurosci.* 19: RC48.
- Wilensky, A. E., Schafe, G. E. i LeDoux, J. E. (2000). **The Amygdala Modulates Memory Consolidation of Fear-Motivated Inhibitory Avoidance Learning but Not Classical Fear Conditioning.** *J Neurosci.* 20: 7059-7066.
- Wilkerson, A. i Levin, E. D. (1999). **Ventral Hippocampal Dopamine D1 and D2 Systems and Spatial Working Memory in Rats.** *Neuroscience*. 89: 743-749.
- Wilson, D. A. (2001). **Scopolamine Enhances Generalization between Odor Representations in Rat Olfactory Cortex.** *Learn Mem.* 8: 279-285.
- Wilson, D. A., Fletcher, M. L. i Sullivan, R. M. (2004). **Acetylcholine and Olfactory Perceptual Learning.** *Learn Mem.* 11: 28-34.
- Williams, C. L., Men, D., Clayton, E. C. i Gold, P. E. (1998). **Norepinephrine Release in the Amygdala after Systemic Injection of Epinephrine or Escapable Footshock: Contribution of the Nucleus of the Solitary Tract.** *Behav Neurosci.* 112: 1414-1422.
- Williams, M. J., Mohler, E. G. i Givens, B. (1999) **The role of the medial prefrontal cortex in attention: Altering predictability of task difficulty.** *Psychobiology.* 27(4):462-469.
- Winkler, J., Thal, L. J., Gage, F. H. i Fisher, L. J. (1998). **Cholinergic Strategies for Alzheimer's Disease.** *J Mol Med.* 76: 555-567.
- Winocur, G. (1990). **Anterograde and Retrograde Amnesia in Rats with Dorsal Hippocampal or Dorsomedial Thalamic Lesions.** *Behav Brain Res.* 38: 145-154.
- Winocur, G. i Moscovitch, M. (1999). **Anterograde and Retrograde Amnesia after Lesions to Frontal Cortex in Rats.** *J Neurosci.* 19: 9611-9617.
- Winocur, G., McDonald, R. M. i Moscovitch, M. (2001). **Anterograde and Retrograde Amnesia in Rats with Large Hippocampal Lesions.** *Hippocampus.* 11: 18-26.
- Winograd, T. (1975). **Frame Representations and the Procedural - Declarative Controversy** En: D. Bobrow and A. Collins, eds., *Representation and Understanding: Studies in Cognitive Science*, Academic Press, pp. 185-210.
- Winslow, J. T. i Camacho, F. (1995). **Cholinergic Modulation of a Decrement in Social Investigation Following Repeated Contacts between Mice.** *Psychopharmacology (Berl)*. 121: 164-172.
- Winters, B. D. i Bussey, T. J. (2005). **Removal of Cholinergic Input to Perirhinal Cortex Disrupts Object Recognition but Not Spatial Working Memory in the Rat.** *Eur J Neurosci.* 21: 2263-2270.
- Winters, B. D., Saksida, L. M. i Bussey, T. J. (2006). **Paradoxical Facilitation of Object Recognition Memory after Infusion of Scopolamine into Perirhinal Cortex: Implications for Cholinergic System Function.** *J Neurosci.* 26: 9520-9529.

- Winters, B. D., Saksida, L. M. i Bussey, T. J. (2008). **Object Recognition Memory: Neurobiological Mechanisms of Encoding, Consolidation and Retrieval.** *Neurosci Biobehav Rev.* 32: 1055-1070.
- Witter, M. P. (1986). **A Survey of the Anatomy of the Hippocampal Formation, with Emphasis on the Septotemporal Organization of Its Intrinsic and Extrinsic Connections.** *Adv Exp Med Biol.* 203: 67-82.
- Witter, M. P., Groenewegen, H. J., Lopes da Silva, F. H. i Lohman, A. H. (1989). **Functional Organization of the Extrinsic and Intrinsic Circuitry of the Parahippocampal Region.** *Prog Neurobiol.* 33: 161-253.
- Witter, M. P. (1993). **Organization of the Entorhinal-Hippocampal System: A Review of Current Anatomical Data.** *Hippocampus.* 3 Spec No: 33-44.
- Wood, G. K., Lipska, B. K. i Weinberger, D. R. (1997). **Behavioral Changes in Rats with Early Ventral Hippocampal Damage Vary with Age at Damage.** *Brain Res Dev Brain Res.* 101: 17-25.
- Wolf, N. J. (1991). **Cholinergic Systems in Mammalian Brain and Spinal Cord.** *Prog Neurobiol.* 37: 475-524.
- Wolf, N. J. (1998). **A Structural Basis for Memory Storage in Mammals.** *Prog Neurobiol.* 55: 59-77.
- Wouterlood, F. G., Saldana, E. i Witter, M. P. (1990). **Projection from the Nucleus Reuniens Thalami to the Hippocampal Region: Light and Electron Microscopic Tracing Study in the Rat with the Anterograde Tracer Phaseolus Vulgaris-Leucoagglutinin.** *J Comp Neurol.* 296: 179-203.
- Wrenn, C. C., Marriott, L. K., Kinney, J. W., Holmes, A., Wenk, G. L. i Crawley, J. N. (2002). **Galanin Peptide Levels in Hippocampus and Cortex of Galanin-Overexpressing Transgenic Mice Evaluated for Cognitive Performance.** *Neuropeptides.* 36: 413-426.
- Wrenn, C. C., Harris, A. P., Saavedra, M. C. i Crawley, J. N. (2003). **Social Transmission of Food Preference in Mice: Methodology and Application to Galanin-Overexpressing Transgenic Mice.** *Behav Neurosci.* 117: 21-31.
- Wrenn, C. C., Kinney, J. W., Marriott, L. K., Holmes, A., Harris, A. P., Saavedra, M. C., Starosta, G., Innerfield, C. E., Jacoby, A. S., Shine, J., Iismaa, T. P., Wenk, G. L. i Crawley, J. N. (2004). **Learning and Memory Performance in Mice Lacking the Gal-R1 Subtype of Galanin Receptor.** *Eur J Neurosci.* 19: 1384-1396.
- Wyss, J. M., Swanson, L. W. i Cowan, W. M. (1979). **A Study of Subcortical Afferents to the Hippocampal Formation in the Rat.** *Neuroscience.* 4: 463-476.
- Wyss, J. M., Swanson, L. W. i Cowan, W. M. (1980). **The Organization of the Fimbria, Dorsal Fornix and Ventral Hippocampal Commissure in the Rat.** *Anat Embryol (Berl).* 158: 303-316.
- Wyss, J. M. i Van Groen, T. (1992). **Connections between the Retrosplenial Cortex and the Hippocampal Formation in the Rat: A Review.** *Hippocampus.* 2: 1-11.

Y

- Yamaguchi, Y., Aota, Y., Sato, N., Wagatsuma, H. i Wu, Z. (2004). **Synchronization of Neural Oscillations as a Possible Mechanism Underlying Episodic Memory: A Study of Theta Rhythm in the Hippocampus.** *J Integr Neurosci.* 3: 143-157.
- Yamamoto, T. i Fujimoto, Y. (1991). **Brain Mechanisms of Taste Aversion Learning in the Rat.** *Brain Res Bull.* 27: 403-406.
- Yamamoto, T., Shimura, T., Sako, N., Yasoshima, Y. i Sakai, N. (1994). **Neural Substrates for Conditioned Taste Aversion in the Rat.** *Behav Brain Res.* 65: 123-137.
- Yamamuro, Y., Hori, K., Tanaka, J., Iwano, H. i Nomura, M. (1995). **Septo-Hippocampal Cholinergic System under the Discrimination Learning Task in the Rat: A Microdialysis Study with the Dual-Probe Approach.** *Brain Res.* 684: 1-7.
- Yan, Z. i Feng, J. (2004). **Alzheimer's Disease: Interactions between Cholinergic Functions and Beta-Amyloid.** *Curr Alzheimer Res.* 1: 241-248.
- Yasoshima, Y., Shimura, T. i Yamamoto, T. (1995). **Single Unit Responses of the Amygdala after Conditioned Taste Aversion in Conscious Rats.** *Neuroreport.* 6: 2424-2428.

Yoon, T. i Otto, T. (2007). **Differential Contributions of Dorsal Vs. Ventral Hippocampus to Auditory Trace Fear Conditioning.** *Neurobiol Learn Mem.* 87: 464-475.

Z

Zahm, D. S. i Brog, J. S. (1992). **On the Significance of Subterritories in The "Accumbens" Part of the Rat Ventral Striatum.** *Neuroscience.* 50: 751-767.

Zahm, D. S. (1999). **Functional-Anatomical Implications of the Nucleus Accumbens Core and Shell Subterritories.** *Ann N Y Acad Sci.* 877: 113-128.

Zahrt, J., Taylor, J. R., Mathew, R. G. i Arnsten, A. F. (1997). **Supranormal Stimulation of D1 Dopamine Receptors in the Rodent Prefrontal Cortex Impairs Spatial Working Memory Performance.** *J Neurosci.* 17: 8528-8535.

Zhang, W. N., Bast, T. i Feldon, J. (2001). **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.* 126: 159-174.

Zhang, W. N., Bast, T. i Feldon, J. (2002a). **Effects of Hippocampal N-Methyl-D-Aspartate Infusion on Locomotor Activity and Prepulse Inhibition: Differences between the Dorsal and Ventral Hippocampus.** *Behav Neurosci.* 116: 72-84.

Zhang, W. N., Bast, T. i Feldon, J. (2002b). **Prepulse Inhibition in Rats with Temporary Inhibition/Inactivation of Ventral or Dorsal Hippocampus.** *Pharmacol Biochem Behav.* 73: 929-940.

URLGRAFIA

Biblioteca de la UAB. URL: <<http://www.bib.uab.es>>

L'Enciclopèdia. URL: <<http://www.enciclopedia.cat>>

PUBMED. URL: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>>

Scienceblogs. URL: <http://scienceblogs.com/neurophilosophy/2007/10/the_neurobiology_of_fear.php>

TERMCAT, Centre de Terminologia. URL: <<http://www.termcat.cat>>

Universitat de Bristol. URL: <<http://www.bris.ac.uk>>

Universitat de Cornell. URL: <<http://www.cornell.edu>>