

ارزیابی اثر تزریق دو طرفه آگونیست گابا (موسیمول) به داخل هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال بر حافظه فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی

علی رشیدی پور (Ph.D)، عباسعلی وفایی* (M.Sc)
دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، بخش فیزیولوژی

خلاصه

سابقه و هدف: شواهد زیادی نشان داده‌اند که آمیگدال و سیستم گابارژیک در تعدیل ذخیره حافظه در مدل‌های مختلف یادگیری دخالت می‌کند. حضور گیرنده‌های گابارژیک در ناحیه قاعده‌ای جانبی آمیگدال احتمال نقش آنها را در ذخیره حافظه، در این ناحیه مطرح می‌سازد. هدف این تحقیق، بررسی نقش سیستم گابارژیک در آمیگدال (Basolateral amygdala, BLA) در اکتساب، تثبیت و بخاطرآوری اطلاعات تازه آموخته شده در مدل یادگیری احترازی مکانی است.

مواد و روش‌ها: موش‌های نر نژاد لانگ‌ایوانز (Long-Evans) با وزن ۲۸۰ تا ۳۲۰ گرم در این مطالعه استفاده شدند. ابتدا به صورت دو طرفه روی هسته BLA کانول راهنما قرار داده شد. یک هفته بعد، موش تحت یادگیری فضایی مدل احترازی مکانی آموزش داده شد. در طی آموزش (۳۰ دقیقه) در دستگاه احترازی مکانی، حیوان یاد می‌گرفت که با کمک اشیاء اطراف، مکان دریافت شوک (ناحیه منع شده) را شناسایی کند و از ورود به آن خودداری کند. ۵ دقیقه قبل و بلافاصله بعد از آموزش، و ۵ دقیقه قبل از تست بخاطرآوری، موسیمول (۰/۵ میکروگرم در ۰/۶ میکرولیتر به ازای هر طرف) به عنوان آگونیست گیرنده گابا به صورت دو طرفه و یا یک طرفه داخل هسته فوق تزریق شد. ۲۴ ساعت بعد از آموزش، میزان حافظه فضایی موش برای احتراز کردن از مکان شوک ارزیابی شد. این ارزیابی در یک دوره ۳۰ دقیقه‌ای با کمک دو ملاک مدت زمانی که طول می‌کشید تا حیوان برای بار اول وارد ناحیه منع شده (شوک) شود و تعداد دفعات ورود به ناحیه منع شده اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد که تزریق آگونیست گابا (موسیمول) به طور دو طرفه، ۵ دقیقه قبل و بلافاصله پس از آموزش و ۵ دقیقه قبل از تست بخاطرآوری به طور قابل توجهی ذخیره حافظه فضایی را در مقایسه با گروه کنترل دچار اختلال نموده است ($P < 0/01$). ضمناً تزریق تنها در طرف راست، بخاطرآوری اطلاعات تازه آموخته شده فضایی را مختل نمود ($P < 0/01$)، در حالی که تزریق موسیمول تنها در طرف چپ BLA اثر معنی‌داری بر ذخیره حافظه فضایی ندارد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های فوق نشان می‌دهد که فعال شدن گیرنده‌های گابا در هسته BLA نقش مهمی در تعدیل ذخیره اطلاعات تازه آموخته شده فضایی مربوط به حوادث هیجانی دارد. ضمناً هسته BLA طرف راست و گیرنده‌های گابا در این ناحیه در مقایسه با طرف چپ نقش مهم‌تری در بخاطرآوری اطلاعات تازه آموخته شده دارد.

واژه کلیدی: آگونیست گابارژیک (موسیمول)، هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال، ذخیره حافظه فضایی، اکتساب، تثبیت، بخاطرآوری، یادگیری احترازی مکانی.

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۳۱-۲۲۳۲۰۸۲، فاکس: ۰۲۳۱-۲۲۳۱۵۵۱، E-mail: aavaf43@yahoo.com

مقدمه

شواهد زیادی نشان می‌دهد که تعامل سیستم‌های آدرنرژیک، اپیویدی، گاباژژیک و کولینرژیک کمپلکس آمیگدال بر حافظه اثر می‌گذارد [۱۶، ۱۷]. همچنین تزریق داروهای مختلف مؤثر بر مغز بعد از آموزش، ذخیره حافظه مربوط به اطلاعات تازه آموخته شده را تعدیل می‌کنند و اثر آنها بر حافظه از طریق دخالت آمیگدال اعمال می‌شود [۳، ۱۲].

شواهد بسیاری نشان می‌دهد که نقش آمیگدال در تعدیل حافظه در بیشتر موارد بطور انتخابی به وسیله دخالت هسته BLA واسطه‌گری می‌شود [۱۱، ۱۳، ۱۴، ۱۹]. یافته‌های قبلی حضور نرون‌های حاوی گاما آمینوبوتریک اسید (گابا) در هسته BLA به اثبات رسانده است [۷]. ضمناً نشان داده‌اند که نرون‌های عصبی حاوی گاباژژیک از نواحی دیگر مغزی به داخل آمیگدال ختم می‌شوند [۱۰].

مطالعات رفتاری قبلی نشان می‌دهند که تزریق سیستمیک بعد از آموزش آنتاگونیست گابا (بیکوکولین) و آگونیست گابا (موسیمول) یا مهارکننده گابا ترانس آمیناز (آمینواوکسی استیک اسید) به ترتیب ذخیره حافظه مربوط به اطلاعات تازه آموخته شده در موش آزمایشگاهی را به ترتیب افزایش و کاهش می‌دهد [۸]. یافته‌های مشابه ضمن تایید حضور نرون‌های گاباژژیک در داخل آمیگدال، پیشنهاد می‌کند که احتمالاً اثرات ناشی از تزریق سیستمیک آگونیست و آنتاگونیست گابا بر ذخیره حافظه با واسطه سیستم گاباژژیک آمیگدال می‌باشد [۹]. همچنین مطالعات اخیر پیشنهاد کرده‌اند که سیستم گاباژژیک طرف راست آمیگدال نسبت به طرف چپ برای ذخیره اطلاعات دارای اهمیت بیشتری می‌باشد [۹].

آزمایش‌های قبلی ما نشان داد که BLA سمت راست نسبت به طرف چپ نقش مهم‌تری در بخاطرآوری اطلاعات در یادگیری احترازی مکانی دارد [۴]. تاکنون عمده مطالعات، بررسی نقش مشخص سیستم گاباژژیک در هسته BLA در مدل یادگیری احترازی غیرفعال انجام

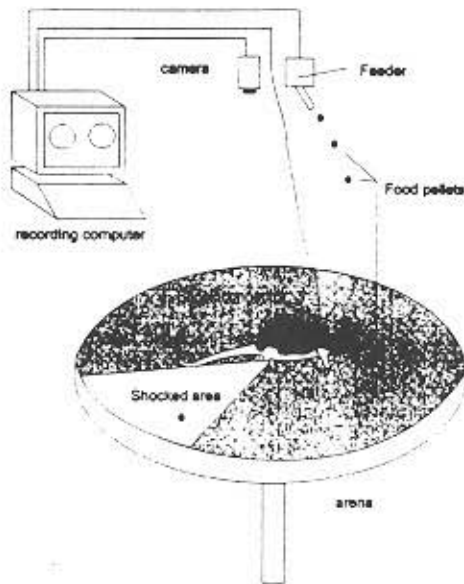
شده است. از این رو هدف از این مطالعه بررسی نقش سیستم گاباژژیک در هسته BLA در اکتساب، تثبیت و بخاطرآوری اطلاعات فضایی تازه آموخته شده و نیز نقش آمیگدال طرف چپ و راست در بخاطرآوری اطلاعات در مدل یادگیری فضایی احترازی مکانی است.

مواد و روش‌ها

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

روش جراحی و قرار دادن کانول. ۱۰ دقیقه قبل از بیهوشی و جراحی، داروی سولفات آتروپین (۵/۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی تزریق شد. سپس موش‌ها با داروی تیوپنتال سدیم (۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) که به صورت داخل صفاقی تزریق شد بیهوش گردیدند. پس از بیهوش شدن، جمجمه موش، در دستگاه استریوتاکیسی فیکس شد و دو کانول از جنس استیل (شماره ۲۲ و با طول ۱۲ میلی متر) بر اساس اطلس Paxinos و Watson در سوراخ‌های ایجاد شده در جمجمه، هر دو طرف مغز بالای هسته BLA با مختصات $AP = -3$ mm و $ML = \pm 4.9$ و $DV = 7$ (از سطح جمجمه) (شکل ۱) قرار داده شد [۱۸]. ضمناً فاصله انتراورال ۳/۳- میلی متر بود. کانول‌ها با کمک دو پین T شکل و اکریل دندانپزشکی به جمجمه فیکس شدند. برای باز نگهداشتن کانول از سیم مسی که به روغن معدنی آغشته شده بود و در داخل کانول قرار می‌گرفت استفاده شد. بلافاصله پس از جراحی برای جلوگیری از عفونت، پنی‌سیلین به میزان ۱۵۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰ واحد به صورت عضلانی تزریق شد. موش‌ها تا

صفحه فلزی یاد می‌گرفتند که برای پیدا کردن ذرات غذا بیشتر فعالیت کنند (شکل ۲).

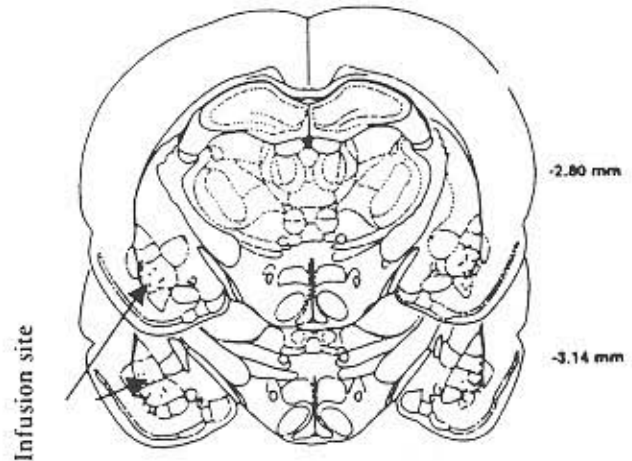


شکل ۲. نمایش ترسیمی سیستم ثبت کامپیوتری برای یادگیری احترازی مکانی.

سیستم ثبت کامپیوتری وضعیت حرکت و موقعیت موش در دستگاه احترازی مکانی. برای ثبت وضعیت حرکت و موقعیت موش در صفحه فلزی، یک دوربین مخصوص روی سقف، بالای صفحه فلزی قرار گرفته بود. یک جلیقه پلاستیکی اطراف گردن و شانه موش قرار می‌گرفت. به این جلیقه یک LED (تولید کننده امواج مادون قرمز) متصل بود به طوری که LED در پشت حیوان قرار می‌گرفت و حرکت و موقعیت موش را شناسایی و ثبت می‌کرد. کوچک‌ترین حرکت موش در فضا (۴/۰ سانتی‌متر) و در هر ۱۰۰ میلی‌ثانیه ثبت می‌شد. سیستم طوری برنامه‌ریزی و تنظیم شده بود که در صورت نیاز وقتی موش وارد ناحیه شوک می‌شد از طریق اتصال دهنده موجود روی سر، به حیوان شوک وارد می‌شد.

آموزش یادگیری احترازی مکانی. ۳ روز قبل و دو روز بعد از جراحی، موش که به مدت ۲۴ ساعت از غذا محروم شده بود به مدت ۲۰ تا ۳۰ دقیقه به دستگاه

زمان بیهوش آمدن در درجه حرارت کنترل شده قرار داشتند. بعد از پایان جراحی حداقل ۷ روز به موش‌ها استراحت داده شد تا بهبود یابند و استرس جراحی از بین برود و سپس آزمایش‌های مربوطه انجام گرفت.



شکل ۱. نمایش ترسیمی یک صفحه کروئال از میان مکان تزریق با اقتباس از اطلس Paxinos و Watson [۱۸]. لکه‌های توپر، مکان سر سوزن را در چندین مورد آزمایش نشان می‌دهد که جایگاه آنها صحیح ارزیابی شده است.

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

اما برای ارزیابی از دو ملاک اندازه‌گیری: ۱ - دوره نهفته (time of Latency, TL) قبل از ورود به ناحیه منع شده از لحظه‌ای که موش روی صفحه فلزی در نقطه مقابل ناحیه منع شده قرار داده می‌شد و ۲ - تعداد ورودهای مکرر به ناحیه منع شده NOE (Number of Entrances) در کل دوره ۳۰ دقیقه‌ای کمک گرفته شد.

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

بررسی آماری. نتایج با آزمون آماری آنالیز واریانس و T تست مورد بررسی قرار گرفت اختلاف $P < 0/05$ بین گروه‌های مورد آزمایش از نقطه نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

آنالیز TL (دوره نهفته قبل از ورود به ناحیه منع شده از لحظه‌ای که موش روی صفحه فلزی در نقطه مقابل ناحیه منع شده قرار داده می‌شد) و NOE (تعداد ورودهای مکرر به ناحیه منع شده در کل دوره ۳۰ دقیقه‌ای) گروه‌های مختلف در بار اول آموزش عدم تفاوت بین گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد که حاکی از همگونی و یکنواختی گروه‌های مختلف است (داده‌ها نشان داده نشده است).

شکل ۳ نتایج بخاطرآوری را یک روز بعد از آموزش نشان می‌دهد. TL و NOE گروه‌های مختلف تحت درمان با آگونیست گابا در مقایسه با گروه کنترل در شکل ۳ نشان داده شده است. آنالیز داده‌ها حاکی از این است که تزریق ۱۰ دقیقه قبل و بلافاصله پس از آموزش

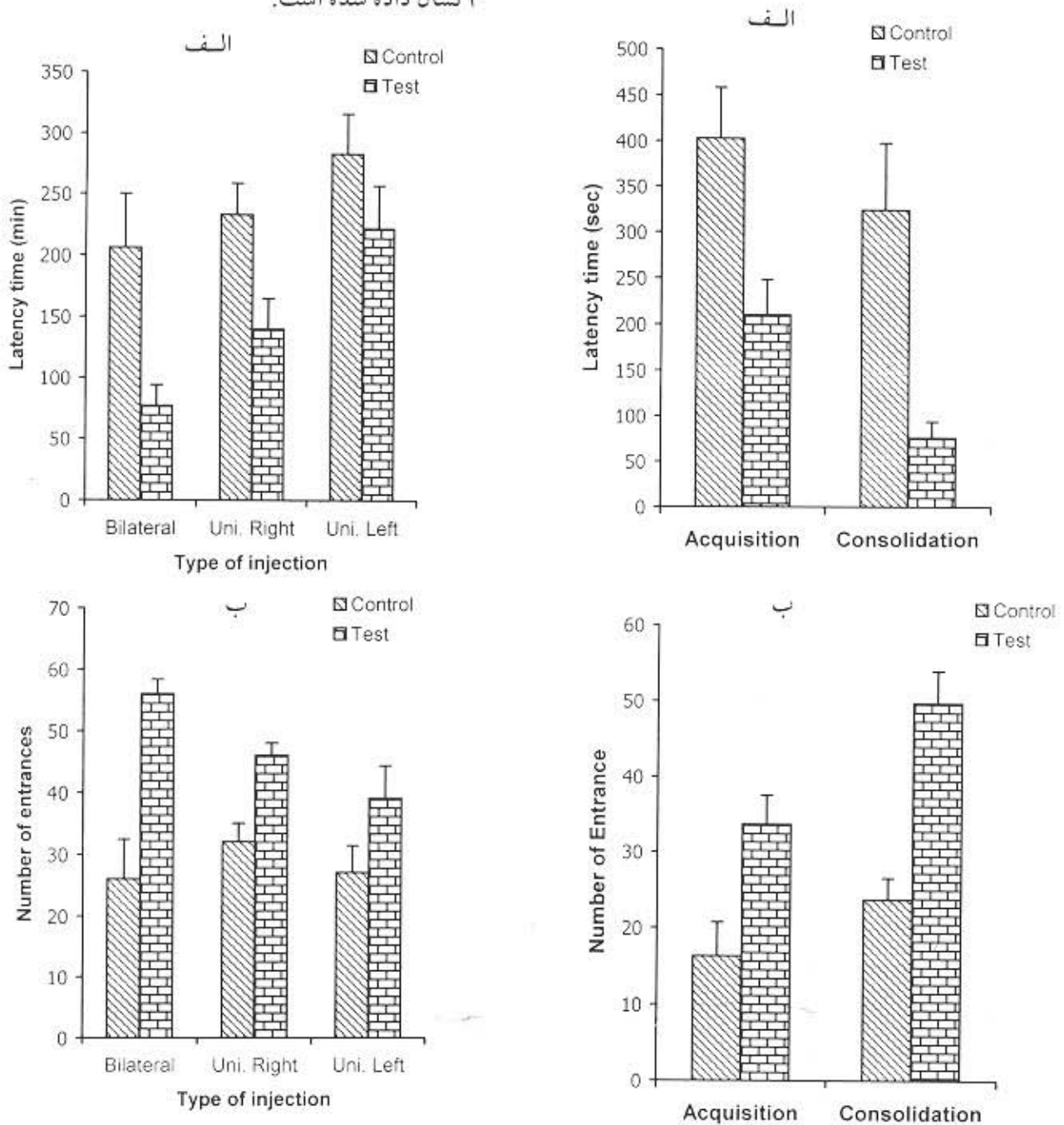
عادت داده می‌شد و حیوان یاد می‌گرفت که برای پیدا کردن ذرات غذا در صفحه مدور جستجو کند. سپس آموزش احترازی مکانی شروع می‌شد. در طی آموزش ۳۰ دقیقه‌ای، وقتی حیوان به یک ناحیه ۶۰ درجه موسوم به ناحیه شوک وارد می‌شد و بیشتر از ۵/۰ ثانیه در آن باقی می‌ماند یک شوک ملایم (۵۰ هرتز و کمتر از ۶/۰ میلی آمپر) برای مدت ۵/۰ ثانیه که بین یک آمپدانس پایین در سیم شوک دهنده (کاشته شده) و آمپدانس بالا در پای موش و کف صفحه فلزی برقرار می‌شد دریافت می‌کرد. اگر حیوان برای مدت ۳ ثانیه از ناحیه منع شده خارج نمی‌شد شوک دوباره تکرار می‌شد. ناحیه شوک، برای حیوان نامشخص بود و در یکی از چهار ربع صفحه قرار داشت و توسط یک برنامه نرم‌افزاری کامپیوتری تعیین می‌شد. این ناحیه برای هر گروه ثابت بود. شوک تنها یک حالت ناخوشایند بود که باعث می‌شد موش از ناحیه منع شده خارج شود. در دفعات بعدی موش با کمک علامت‌های موجود در اطراف صفحه، مرز ناحیه شوک را شناسایی کند.

روش تزریق دارو. ۱۰ دقیقه قبل و بلافاصله بعد از آموزش و ۱۰ دقیقه قبل از تست بخاطرآوری، موش‌ها تحت تزریق آگونیست گابا (موسیمول) (۵/۰ میکروگرم در ۶/۰ میکرولیتر به ازای هر طرف) و به طور دوطرفه یا یک‌طرفه قرار می‌گرفتند. و در گروه کنترل، سالین و به میزان حجم مساوی تزریق شد. داروهای فوق از طریق سوزن شماره ۲۷ و با طول ۱۴ میلی‌متر که در داخل کانول تعبیه می‌شد و با کمک لوله پلی‌اتیلین به سرنگ هامیلتون ۱۰ میکرولیتری متصل بود، تزریق می‌شد. تزریق با سرعت ۶/۰ میکرولیتر در مدت ۶۰ ثانیه با کمک پمپ اتوماتیک صورت می‌گرفت و سوزن تزریق برای ۲ دقیقه برای جلوگیری از پس زدن مایع در داخل کانول باقی می‌ماند.

ارزیابی حافظه فضایی. ارزیابی حافظه برای آموزش احترازی مکانی ۲۴ ساعت بعد از آموزش به وسیله یک دوره ۳۰ دقیقه‌ای صورت و تنها تفاوت آن با شرایط آموزش روز قبل، این بود که شوک داده نمی‌شد و

شکل ۴ نتایج بخاطرآوری را یک روز بعد از آموزش نشان می‌دهد. TL و NOE گروه‌های مختلف تحت درمان با آگونیست گابا در مقایسه با گروه کنترل در شکل ۴ نشان داده شده است.

آگونیست گابا به داخل ناحیه BLA در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری بخاطرآوری اطلاعات را کاهش داده است ($P < 0.01$).



شکل ۴. اثر تزریق آگونیست گابا ۱۰ دقیقه قبل و بلافاصله بعد از آموزش به طور دو طرفه و یک طرفه بر بخاطرآوری اطلاعات فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی. (الف) محور عمودی: میانگین (\pm میانگین انحراف معیار) TL در طی آزمایش بخاطرآوری که یک روز بعد از آموزش انجام شده است $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل. (ب) محور عمودی: میانگین (\pm میانگین انحراف معیار) NOE در طی آزمایش بخاطرآوری که یک روز بعد از آموزش انجام شده است $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل.

شکل ۴. اثر تزریق آگونیست گابا ۱۰ دقیقه قبل و بلافاصله بعد از آموزش بر اکتساب و تثبیت حافظه فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی. (الف) محور عمودی: میانگین (\pm میانگین انحراف معیار) TL در طی آزمایش بخاطرآوری که یک روز بعد از آموزش انجام شده است $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل. (ب) محور عمودی: میانگین (\pm میانگین انحراف معیار) NOE در طی آزمایش بخاطرآوری که یک روز بعد از آموزش انجام شده است $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل.

نقش مهمی در واسطه‌گری تزریق محیطی بنزودیازپین‌ها بر حافظه بازی می‌کند [۱۴، ۱۵، ۱۷].

یافته‌های پژوهش حاضر این نکته را که هسته BLA نقش مهمی در تعدیل ذخیره حافظه بوسیله اثر متقابل با سیستم‌های نوروترانسمیتری مختلف و دیگر مناطق مغزی دارد را حمایت می‌کند. از آنجا که در پژوهش حاضر به دنبال بررسی بافت‌شناسی مشخص شد که نوک کانول‌ها تقریباً در همه موارد در آمیگدال قرار داشت به نظر می‌رسد اثرات اختلال حافظه ناشی از تاثیر بر گیرنده‌های گابا در داخل آمیگدال بوده است. از طرفی یافته‌های قبلی نشان داده است که موسیمول وقتی به داخل ناحیه پوتامن و هسته دمدار تزریق شد اثری بر ذخیره حافظه نداشت [۱۵]. بر این اساس پیشنهاد می‌شود آمیگدال یک ناحیه ویژه است که اثر متقابل با فعالیت گیرنده‌های گابا دارد و مشاهدات رفتاری ما در مورد استفاده از موسیمول بلافاصله بعد از آموزش به داخل آمیگدال و تاثیر آن بر یادگیری با یافته‌های قبلی که موسیمول به طور سیستمیک تزریق شده بود و اثر مشابه داشت همخوانی دارد [۹]. همچنین یافته‌های ما با یافته‌های قبلی که نشان دادند تزریق موسیمول به داخل آمیگدال بلافاصله بعد از آموزش در مدل یادگیری احترازی غیرفعال بخاطرآوری را ۴۸ ساعت بعد دچار اختلال می‌کند همخوانی دارد [۱۵] و نشان می‌دهد که موسیمول بر تثبیت حافظه موثر است.

یافته‌های مطالعه حاضر همراه با یافته‌های قبلی نشان می‌دهند که آمیگدال چپ و راست نقش متفاوتی در ذخیره حافظه بازی می‌کند [۴، ۹]. به نظر می‌رسد که اختلال بخاطرآوری به وسیله تزریق موسیمول به داخل آمیگدال ناشی از تاثیر بر فرایندهای دیگر به جز حافظه هم باشد که بخاطرآوری را تحت تاثیر قرار داده است. شواهد قبلی نشان می‌دهد که در موش‌های آزمایشگاهی ذخیره حافظه در فعالیتهای آموزشی مختلف، به وسیله تزریق هر دو بلوکر کانال کلر (پیکروتوکسین) یا آنتاگونیست اختصاصی گاباژیک (بیکوکولین) بعد از آموزش افزایش یافته و به وسیله آگونیست اختصاصی

آنالیز داده‌ها حاکی از این است که تزریق ۱۰ دقیقه قبل از تست بخاطرآوری آگونیست گابا به داخل ناحیه BLA بطور دو طرفه و تنها در طرف راست در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری بخاطرآوری اطلاعات را کاهش داده است ($P < 0/01$). تزریق تنها در طرف چپ تاثیر معنی‌داری نداشت.

بحث

مهم‌ترین یافته‌های این مطالعه عبارتند از: ۱- تزریق آگونیست گابا ۱۰ دقیقه قبل از آموزش به داخل ناحیه BLA سبب اختلال اکتساب موارد یادگرفته فضایی جدید در مدل یادگیری احترازی مکانی می‌شود، ۲- تزریق آگونیست گابا به داخل ناحیه BLA بلافاصله بعد از آموزش سبب اختلال تثبیت موارد یادگرفته فضایی جدید در مدل یادگیری احترازی مکانی می‌شود، ۳- تزریق آگونیست گابا به داخل ناحیه BLA ۱۰ دقیقه قبل از تست بخاطرآوری سبب اختلال بخاطرآوری موارد یادگرفته فضایی جدید در مدل یادگیری احترازی مکانی می‌شود و ۴- تزریق تنها در طرف راست BLA بخاطرآوری اطلاعات تازه آموخته شده فضایی را مختل می‌کند در حالی که تزریق تنها در طرف چپ اثر معنی‌داری بر ذخیره حافظه فضایی ندارد.

این نتایج شواهد جدیدی ارائه می‌کند که گیرنده گابای آمیگدال در تعدیل ذخیره حافظه فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی دخالت دارد و با یافته‌های قبلی که طی آنها تاثیر دارو بر ذخیره حافظه در دیگر مدل‌های یادگیری (احترازی غیرفعال) مورد بررسی قرار گرفته شده بود هم‌خوانی دارد [۸، ۹].

شواهد قبلی نشان داده که ناحیه BLA حاوی گیرنده‌های گاباژیک بوده و یکی از جایگاه‌های هدف برای عوامل موثر بر سیستم گاباژیک می‌باشد [۶]. همچنین شواهد موجود نشان می‌دهد که فعال شدن گیرنده‌های گاباژیک در ناحیه BLA نقش مهمی در واسطه‌گری اثرات تزریق داروها و سیستم‌های نوروترانسمیتری مختلف در این ناحیه دارد. برای مثال

گاباارژیک (موسیمول) کاهش می‌یابد [۹].

مطالعات مختلف قبلی نشان می‌دهد که حافظه و یادگیری می‌تواند به وسیله تزریق‌های آگونوست و آنتاگونوست گاباارژیک به داخل دیگر مناطق مغزی هم تحت تاثیر قرار گیرد. کاهش ذخیره حافظه ناشی از تزریق پیکروتوکسین در جسم سیاه و هیپوکمپ و تزریق موسیمول به داخل هسته بازال مغز جلویی گزارش شده است [۱۵]. مطالعات دیگر گزارش کرده‌اند که حافظه و یادگیری با تزریق داخل بطنی گابا و داخل هیپوکمپی و پروئیک اسید افزایش می‌یابد [۱۱]. همچنین به خوبی شناخته شده است که بسیاری از داروها ممکن است سبب کاهش یا افزایش ذخیره حافظه شوند که به دزهای اختصاصی دارو و شرایط آموزشی استفاده شده بستگی دارد [۲،۳،۱۶].

یافته‌های فوق پیشنهاد می‌کند که سیستم‌های گاباارژیک در مناطق مختلف مغز ممکن است در تعدیل ذخیره حافظه شرکت کنند. به علاوه مطالعات قبلی (تزریق سیستمیک آگونوست گاباارژیک) پیشنهاد می‌کنند که اثر گابا بر حافظه، گذشته از طریق وساطت آمیگدال، ممکن است از طریق سیستم‌های گاباارژیک در سایر نقاط مغز نیز باشد. برای پی بردن به این اثرات و سیستم‌های نوروترانسمیتری دخیل در آن نیاز به مطالعات و پژوهش‌های بعدی در این زمینه احساس می‌شود.

همچنین یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تزریق مستقیم موسیمول به داخل ناحیه BLA به طور دو طرفه و یا یک طرفه تنها در طرف راست موجب کاهش معنی‌دار بخاطرآوری اطلاعات تازه یادگرفته شده در مدل یادگیری احترازی مکانی می‌شود. کاهش میزان به بخاطرآوری در مواردی که تزریق تنها در طرف چپ صورت گرفت معنی‌دار نبود. این نتایج با آزمایش‌های قبلی نشان می‌دهند که فقط تزریق در طرف راست آمیگدال موجب کاهش بخاطرآوری می‌شود و تزریق طرف چپ موثر نیست. بنابراین پیشنهاد می‌شود که طرف راست آمیگدال، در بخاطرآوری اطلاعات نقش خیلی مهمتری از آمیگدال چپ داشته باشد. علت این

پدیده روشن نیست. ممکن است ناشی از تفاوت تروشمیمیایی در این ناحیه باشد. مطالعات قبلی نشان داده که سطح گابا و سطح دوپامین در دو طرف آمیگدال انسان متفاوت است. این آسیمتری در بیماری شیزوفرنی هم گزارش شده است. همچنین دیده شده که به دنبال یک سری از فعالیت‌های ویژه در موش، سطح دوپامین و متابولیت‌های آن و سروتونین در آمیگدال طرف راست افزایش یافته است. سطوح گابا بررسی نشده است [۴].

به طور خلاصه، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهند که تزریق مستقیم به داخل ناحیه BLA سبب اختلال اکتساب و تثبیت اطلاعات تازه آموخته شده فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی می‌شود. تزریق موسیمول به داخل ناحیه BLA به صورت دو طرفه و یا یک طرفه (تنها طرف راست) به طور معنی‌داری موجب کاهش بخاطرآوری در مدل یادگیری احترازی مکانی می‌شود. این نتایج نشان می‌دهند که طرف راست و چپ آمیگدال نقش متفاوتی در بخاطرآوری اطلاعات دارند.

تقدیر و تشکر

از آقای پروفیسور جان بورش که با راهنمایی‌های ارزشمندشان اینجانب را در انجام این تحقیق یاری نمودند و از همه کارکنان بخش نروفیزیولوژی حافظه انستیتو فیزیولوژی پراگ که در انجام کارهای عملی و آزمایش‌ها همیار اینجانب بودند تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

منابع

- ۱] وفائی، ع.ع.، رشیدی پور، ع.، شریفی، م.ر.، علایی، ح.، نوبهار، م. و اسماعیلی، م. ح. اثر حذف برگشت پذیر دو طرفه هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال بر ذخیره حافظه، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، شماره ۱۲، زمستان ۱۳۷۸، ص ۲۸-۲۰.
- ۲] وفائی، ع.ع.، رشیدی پور، ع. و شریفی، م.ر. بررسی اثرات دگزامتازون در ناحیه شکنج دندان‌دار هیپوکمپ بر ذخیره حافظه، مجله علمی دانشگاه

- Musimol injected into the right and left amygdaloid complex differentially affects retention performance following aversively motivated training, *Brain, Res.* 676 (1995) 183-188.
- [10] Carlsen, J., Immunocytochemical localization of glutamate decarboxylase in the rat basolateral amygdala nucleus, with spatial reference to GABAergic inactivation of amygdalo-striatal projection neurons, *J. Comp. Neural.* 273 (1988) 513-526.
- [11] Castelano, C. and Pavone, F., Effects of ethanol on passive avoidance behavior in the mouse: Involvement of GABAergic mechanisms, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 29 (1988) 321-324.
- [12] Introini-Collison, I.B., Nagahara, A.H. and McGaugh, J.L., Memory-enhancement with intra- amygdala posttraining naloxone is blocked by concurrent administration of propranolol, *Brain, Res.* 476 (1989) 94-101.
- [13]. Ishikawa, K., McGough, J.L. and Sakata, H., Brain processes and memory proceeding of the 16th nihon international symposium on Brain processes and memory, Tokyo Japan. 29 (1995) 39-54.
- [14] Kesner, R.P., The role of the amygdala within an attribute analysis of memory. The amygdaloid complex Elsevier, amsterdam (1981) 620-625.
- [15] Krogsgaard-Larsen, P., Gaba-Aminobotic acid agonists and uptake inhibitor design and therapeutic aspects, *J. Neurochem.* 24 (1981) 1377-1383.
- [16] Liang, K.C., Juler, R.G. and McGaugh, J.L., علوم پزشکی سمنان، جلد ۱، شماره ۲، زمستان ۱۳۷۸، ص ۳۲-۲۵.
- [۳] وفائی، ع.ع.، رشیدی پور، ع.، شریفی، م.ر. و بورش، ج. بررسی اثرات تزریق آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در ناحیه پشتی هیپوکمپ بر ذخیره حافظه فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان، جلد ۱، شماره ۳، بهار ۱۳۷۹، ص ۶۳-۷۰.
- [۴] وفائی، ع.ع.، رشیدی پور، ع.، شریفی، م.ر. و بورش، ج. اثر متفاوت غیر فعال سازی موقتی هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال طرف راست و چپ مغز بر بخاطرآوری حافظه فضایی، مجله علمی پژوهشی فیزیولوژی و فارماکولوژی، انجمن فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران. سال چهارم، شماره ۲، پائیز و زمستان ۱۳۷۹، ص ۱۹۵-۱۸۷.
- [5] Bures, J., Vafaei, A.A., Fenton, A.A. and Rashidy-Pour, A., Glucocorticoid antagonist administration into the basolateral amygdala modulates place avoidance memory in rats, *Eur. J. Neurosci.*, 12 (2000) 159.
- [6] Brioni, J.D., Nagahara A.H. and McGaugh, J.L., Involvement of the amygdala GABAergic system in the modulation of memory storage, *Brain, Res.* 487 (1989) 105-112.
- [7] Brioni, J.D. and McGaugh, J.L., Posttraining administration of GABAergic antagonists enhances retention of aversively motivated tasks. *Psychopharmacology.*, 96 (1988) 505-510.
- [8] Beaumont, K., Chilton, W.S., Yamamura, H.I and Enna S.J., Musimol binding in rat brain: association with synaptic GABA receptors, *Brain, Res.* 148 (1978) 153-162.
- [9] Coleman-Meschke, K. and McGaugh, J.L.,

- [18] Paxinos, G. and Watson, C., The rat brain in stereotaxic coordinates .2nd ed. Academic press, Orlando, 1986.
- [20] Vafaei, A.A., Rashidy-Pour, A. and Sharifi, M.R., The effect of reversible inactivation of basolateral amygdala on passive avoidance learning in male and female rats, *Physiol. Res.* 48 (1999) 132.
- Modulating effects of post-training epinephrine on memory involvement of the amygdala noradrenergic system, *Brain, Res.* 368 (1986) 125-133.
- [17] McGough, J.L., Introini-Collison, I.B., Cahill, L., Castellano, C. Dalmaz, P., Parent, M.B. and Williams, C.L., Neuromodulatory system and memory storage role of amygdala, *58 (1993) 81-90.*

The effects of muscimol injection into basolateral amygdala on spatial memory processing in place avoidance learning task

A. Rashidy-Pour (Ph.D) and A.A. Vafaei(M.Sc)*

Dept. of Physiology, University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Introduction. The present experiment examined the effect of pre and posttraining and before of retrieval test injections of muscimol, a GABA agonist, into basolateral amygdala (BLA) on retention of spatial memory in place avoidance learning task.

Materials and Methods. Male Long-Evans strain rats were surgically implanted bilaterally with cannulae aimed at the BLA and were trained to avoid a 60 degree segment of the arena entering which was punished by mild footshock. Place avoidance training occurred in a single 30-min session and the avoidance memory was assessed during a 30-min extinction trial 24 h later. The time to the first entry and the number of entrances into the punished sector during extinction were used to measure the place avoidance memory. Muscimol (0.5 μ g/0.6 μ l, per side) as a GABAergic agonist were injected bilaterally and unilaterally into BLA immediately after training and before retrieval test. Retention test was done one day later.

Results. Results indicated that infusion of muscimol before and immediately after training into BLA significantly impaired retention performance. Infusion of muscimol before retrieval test into BLA bilaterally and unilaterally only right amygdala not left significantly impaired retention performance.

Conclusion. The above results show that GABAergic receptor plays an important role in acquisition and consolidation of spatial memory in place avoidance learning. Also this results show that GABAergic system play an important role on retrieval of spatial memory in BLA of the amygdala and this role is very important in right BLA.

Key words: Basolateral amygdala; Spatial memory; GABAergic agonist (Muscimol)

* Corresponding author. Fax: 0231-3331551; Tel: 0231-3332080; E.mail: aavaf43@yahoo.com