

Ameliorative effect of lithium chloride on working and spatial memory deficit in a PTZ-induced seizure model

Yazdani M^{1,2}, Edalatmanesh MA^{2*}, Rafiei S³

- 1- Department of Physiology, Faculty of Sciences, Fars Science and Research Branch, Islamic Azad University, Fars, I. R. Iran.
2- Department of Physiology, Faculty of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, I. R. Iran.
3- Department of Exercise Physiology, Kish International Campus, Tehran University, Kish, I. R. Iran.

Received June 7, 2016; Accepted January 29, 2017

Abstract:

Background: The repetitive seizure attacks lead to widespread neuronal damage and cognitive deficit, e.g. memory and learning impairment. The single or repeated administration of pentylenetetrazole (PTZ) can induce seizure in rat. This study evaluates the neuroprotective effect of lithium chloride (LiCl) on PTZ-induced working and spatial memory deficit.

Materials and Methods: To induce the PTZ-kindling model, repeated doses of PTZ (40mg/kg/BW/ip) were injected for 5 consecutive days. After observing five stages of seizure, the PTZ+Li20, PTZ+Li40 and PTZ+Li80 groups received 20, 40 and 80 mg/kg/BW of LiCl, respectively and the PTZ+Saline group, received Saline for 14 days. The Morris water maze (MWM) and Y maze tests were conducted in order to investigate the spatial and working memory.

Results: Compared to Control group, the PTZ+Saline group showed a decrease in alteration behavior in Y maze and an increase in latency time and distance to hidden platform in MWM. LiCl-treated rats, especially in the lowest dose, showed a significant higher alteration behavior in Y maze and the lower latency time and distance to hidden platform in MWM than the PTZ+Saline group.

Conclusion: The neuroprotective effects of LiCl can ameliorate the spatial and working memory impairment in a PTZ-kindling model.

Keywords: Seizure, Cognitive disorders, Lithium, Rat

*** Corresponding Author.**

Email: amin.edalatmanesh@gmail.com

Tel: 0098 713 641 0041

Fax: 0098 713 641 0059

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, June, 2017; Vol. 21, No 2, Pages 110-117

Please cite this article as: Yazdani M, Edalatmanesh MA, Rafiei S. Ameliorative effect of lithium chloride on working and spatial memory deficit in a PTZ-induced seizure model. *Feyz* 2017; 21(2): 110-7.

بررسی اثر لیتیوم کلراید بر بهبود اختلال حافظه کاری و فضایی در مدل حیوانی تشنج القاء شده با پنتیلن ترازاول

۳ *۲ مرضیه یزدانی^۱، محمدامین عدالتمنش^۲، سمانه رفیعی^۳

خلاصه:

سابقه و هدف: حملات تشنجی مکرر منجر به آسیب نورونی گستردگی و بروز اختلالات شناختی مانند زوال حافظه و یادگیری می‌شود. تجویز مکرر یا تک دوز پنتیلن ترازاول با القاء تشنج در موش‌های صحرایی همراه است. این مطالعه به بررسی اثر حمایت کننده عصبی لیتیوم کلراید بر نقش حافظه کاری و فضایی ناشی از پنتیلن ترازاول می‌پردازد.

مواد و روش‌ها: جهت القاء کیندلینگ ناشی از پنتیلن ترازاول، دوز تکرار شونده (۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن حیوان) به مدت ۵ روز و به صورت درون صفاقی تزریق شد. پس از مشاهده ۵ مرحله تشنج، گروه‌های PTZ+Li20، PTZ+Li40 و PTZ+Li80 به ترتیب دوز‌های ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم لیتیوم کلراید و گروه PTZ+Saline محلول نرمال سالین را به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. آزمون‌های ماز آبی موریس و ماز Y جهت بررسی حافظه کاری و حافظه فضایی انجام شد.

نتایج: در مقایسه با گروه کنترل، گروه PTZ+Saline کاهش رفتارهای تناوبی طی ماز Y و افزایش مدت زمان و مسافت پیمایش تا رسیدن به سکوی مخفی طی ماز آبی موریس را نشان داد. از طرفی، حیوانات دریافت کننده لیتیوم کلراید، بهویژه در دوز حداقل، درصد بالاتری از رفتارهای تناوبی در ماز Y، به همراه کاهش مدت زمان و مسافت پیمایش مسیر را در ماز آبی در مقایسه با گروه PTZ+Saline نشان دادند.

نتیجه‌گیری: اثرات محافظت کننده عصبی لیتیوم سبب بهبود حافظه کاری و حافظه فضایی در مدل حیوانی تشنج القاء شده با پنتیلن ترازاول می‌گردد.

واژگان کلیدی: تشنج، اختلالات شناختی، لیتیوم، موش صحرایی

دو ماهنامه علمی-پژوهشی فیض، دوره بیست و یکم، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۶، صفحات ۱۱۷-۱۱۰

هردو سیستم گلوتاماترژیک و گاباوارژیک نقش مهمی در پدیده صرع دارند. این فرضیه ارائه شده است که تحریک پذیری بیش از حد عصبی در صرع به علت عدم تعادل بین تحریک واسطه گلوتامات و مهار واسطه GABA است. گلوتامات انتقال دهنده عصبی اصلی تحریک در مغز است که مسئول تولید پتانسیل‌های تحریکی پس‌سیناپسی توسط دی‌لاریزاسیون نورونی است [۱]. هیپوکامپ یکی از مناطق مغز است که در حافظه و یادگیری تصویری، شفاهی، متنی و فضایی درگیر بوده و در دوره افسردگی دچار اختلال می‌شود. هم‌چنین، هیپوکامپ نقش مهمی در پردازش احساسات به‌واسطه اتصالات عصبی به مناطق مختلف مغز از جمله قشر فرونتال مغز، آمیگدال و عقده‌های قاعده‌ای دارد [۲]. حافظه فرآیندی است که توسط آن اطلاعات اکتسابی از طریق یادگیری ذخیره شده و مجددًا بازخوانی می‌شود. برای اینکه یک تجربه قسمتی از حافظه شود، باید تغییرات عملکردی و ساختاری پایدار ایجاد گردد که نشانه آن تجربه در مغز باشد [۳]. هیپوکامپ از ساختمان‌های مهم سیستم اعصاب مرکزی در تشکیل انواع خاصی از حافظه نقش دارد [۴]. مطالعات نشان داده که تخریب ۲۵ درصد و یا بیشتر از ناحیه پشتی هیپوکامپ باعث ایجاد اختلال در فرآگیری و هم‌چنین بازیابی

مقدمه

صرع یک اختلال مغزی مشخص است که به‌طور عمده با وقفه‌های مکرر و غیرقابل پیش‌بینی از عملکرد طبیعی مغز، به‌نام حملات صرعی شناخته می‌شود [۱]. در حال حاضر تخمین زده می‌شود که صرع بین ۰/۵ تا ۲ درصد از جمعیت جهان را تحت تاثیر قرار داده است [۲]. بیماری صرع نوعی بیماری است که در اثر کارکرد نادرست در همزمانی و تحریک‌پذیری نورون‌ها رخ می‌دهد [۳]. گلوتامات و γ-آمینوبوتیریک اسید (GABA) دو انتقال دهنده عصبی هستند که به‌طور گسترده در رابطه با صرع مورد مطالعه قرار گرفته است.

^۱ گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم، واحد علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی

^۲ گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز

^۳ گروه فیزیولوژی ورزشی، پردیس بین المللی کیش، دانشگاه تهران

* لشانی نویسنده مسئله:

شیراز، صدر، پردیس دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، دانشکده علوم، گروه فیزیولوژی

تلفن: ۰۷۱۳۶۴۱۰۰۵۹ دوچرخه: ۰۷۱۳۶۴۱۰۰۴۱

پست الکترونیک: amin.edalatmanesh@gmail.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۵/۱۱/۱۰ تاریخ دریافت: ۹۵/۱۱/۱۸

طول مدت مطالعه حیوانات در شرایط استاندارد دمایی (25 ± 2 درجه سانتی‌گراد) و رطوبت نسبی (50 ± 5 درصد) و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته (۶ صبح تا ۶ عصر) نگهداری شدند. کلیه مراحل کار با حیوانات طبق قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی و با نظارت کمیته اخلاقی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز انجام شد. موش‌های صحرایی به‌طور تصادفی به ۵ گروه ۱۰ تایی به‌شرح زیر تقسیم شدند: گروه کنترل که به‌مدت ۱۴ روز فسفات بافر سالین دریافت کردند، از این گروه به‌منظور بررسی و مقایسه آنالیزهای رفتاری با سایر گروه‌ها استفاده شد؛ گروه PTZ+PTZ+Saline (سیگما، USA) به‌مدت ۱۴ روز نرمال سالین را به‌صورت درون صفاقی دریافت نمودند؛ گروه‌های PTZ+Li20، PTZ+Li40 و PTZ+Li80 که لیتیوم کلراید (سیگما، آلمان) محلول در نرمال سالین را به‌صورت درون صفاقی و به‌ترتیب با دوزهای ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بر وزن بدن حیوان به‌مدت ۱۴ روز و یکبار در روز دریافت کردند.

القاء مدل

به‌منظور القاء مدل کیندلینگ ناشی از PTZ، این ماده با دوز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در ۵ روز متوالی به‌صورت درون صفاقی تزریق شد (موش‌های صحرایی قبل از هربار تزریق وزن شدند). رفتارهای تشنجی حیوانات ۳۰ دقیقه بعد از هر تزریق بررسی شد؛ بدین‌منظور از مقیاس راسین به‌شرح زیر استفاده شد: مرحله ۰: عدم پاسخ؛ مرحله ۱: بیش‌فعالی، لرزش، کشش؛ مرحله ۲: تکان سر، تشنج عضلانی سر و پرش میوکلونیک؛ مرحله ۳: تشنج عضلانی یک‌طرفه عضو جلو؛ مرحله ۴: گسترش تشنجات با تشنج عضلانی دوچانبه عضو جلو؛ و مرحله ۵: تشنج کلونیک تونیک عمومی با از دست دادن رفلکس کشیدگی بدن [۱۷].

آزمون‌های رفتاری

به‌منظور بررسی اثر PTZ در گروه شم و لیتیوم کلراید در گروه‌های آزمون بر اختلالات شناختی و رفتاری و مقایسه با گروه کنترل آزمون‌های رفتاری زیر در تمام گروه‌ها انجام شد:

آزمون ماز Y

برای بررسی حافظه کاری از آزمون ماز Y استفاده می‌شود [۱۸]. سه بازوی این ماز Y شکل شرایط کاملاً یکسان دارد. جوندگان به‌طور معمول ترجیح می‌دهند به بررسی بازوی‌های جدید پردازنند. حیوان را به آرامی و بدون استرس و پس از هندلینگ در یکی از سه بازو قرار داده و حرکات آن به‌مدت ۵ دقیقه مورد

حافظه فضایی در ماز آبی موریس (Morris Water Maze; MWM) می‌شود [۹]. مطالعه صرع در جوندگان با استفاده از داروهای تشنج‌زا مانند پتیلن ترازاول (PTZ)، یا کائینیک اسید و یا با تحریک الکتریکی که باعث تشنج و آسیب در مناطق CA1 و CA3 هپیوکامپ می‌شود، انجام می‌گیرد [۱۰]. پتیلن ترازاول ترکیب شدن هسته یونی کلراید را با گیرنده گابا A مسدود می‌کند که تاثیرات تشنجی بعد از تجویز تکرار شونده یا تک دوز دارد. هم‌چنین، چندین سیستم انتقال‌دهنده عصبی مانند سیستم‌های گابا-ارژیک و گلوتامات‌رژیک را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۲]. وجود اختلال یادگیری و حافظه و نقایص شناختی در مدل‌های تجربی صرع در حیوانات آزمایشگاهی پیش‌تر مورد تایید قرار گرفته است [۱۱]. همانند اثرات لیتیوم در انسان‌ها، اثر لیتیوم بر عملکردهای شناختی در جوندگان مبهم و دوپهلو است. نشان داده شده است که لیتیوم سبب بهبود حافظه فضایی در ماز آبی موریس می‌شود [۱۲]. هرچند گزارشاتی مبنی بر عدم دست‌یابی به قطعیت لازم در ارتباط با تاثیر لیتیوم بر حافظه کاری-فضایی در ماز آبی موریس وجود دارد [۱۳]. بیان شده است که ۶ روز پس از تجویز درون صفاقی لیتیوم، مهار ناخودآگاه (Latent Inhibition) و قدرت یادگیری در آزمون حافظه اجتنابی و در شرایطی که موش‌های صحرایی از قبیل در معرض محرك قرار نگرفته‌اند، دچار اختلال می‌گردد. بنابراین، لیتیوم پاسخ حافظه اجتنابی غیرفعال را به شوک کاهش می‌دهد و تاثیری بر حافظه اجتنابی ندارد، درحالی که حساسیت حیوان را نسبت به محرك های ضعیف تشدید می‌نماید [۱۴]. هرچند برخی از محققین دریافته‌اند که لیتیوم سبب بهبود حافظه اجتنابی فعل می‌گردد [۱۵]. این در حالی است که اثر آگاهانه از نقص حافظه ناشی از تجویز لیتیوم مشکل مهمی در مصرف انسانی آن محسوب می‌شود. اثرات محافظت کننده نورونی لیتیوم ممکن است با بهبود اختلالات شناختی مرتبط با بیماری تایید گردد؛ بدین‌منظور جهت بررسی اثرات شناختی لیتیوم در مطالعات کلینیکی و آزمایشگاهی نیاز به تحقیقات بیشتری است [۱۶]. با توجه به ماهیت متفاوت آسیب‌های شناختی در مدل صرع و تشنج و از آنجایی که تا کنون اثر لیتیوم بر بهبود این اختلالات تا کنون مورد بررسی قرار نگرفته است، لذا این مطالعه به بررسی اثر لیتیوم کلراید بر بهبود اختلال در حافظه کاری و فضایی در مدل تشنجات القاء شده با پتیلن ترازاول می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

حیوانات و گروه‌بندی

در مطالعه تجربی حاضر از ۵۰ سر موش صحرایی نژاد اسپراغ-داولی (با محدوده وزنی 180 ± 20 گرم) استفاده شد. در

همبستگی پرسون استفاده گردید. از نظر آماری مقادیر $P<0.05$ معنی دار درنظر گرفته شد.

نتایج

آزمون ماز Y (بررسی حافظه کاری)

ماز Y یک آزمون شناختی ساده برای اندازه‌گیری حافظه شناختی فضایی است که برای یادگیری به قانون خاصی نیاز ندارد و در نتیجه برای مطالعه حافظه در جوندگان مفید است [۲۱]. بررسی‌های آماری به کمک آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست تعییبی توکی کاهش معنی‌داری در میزان رفتارهای تناوبی در گروه PTZ+Saline را نسبت به گروه کنترل نشان داد (نمودار شماره PTZ+Li20، $P<0.0001$). هم‌چنین، هرسه گروه تیمار ۱، PTZ+Li80 و PTZ+Li40 افزایش معنی‌داری نسبت به گروه PTZ+Saline نشان دادند (نمودار شماره ۱، $P<0.0001$). نتایج مقایسه بین گروه‌های تیمار اختلاف معنی‌داری را بین گروه PTZ+Li80 و گروه‌های PTZ+Li40 و PTZ+Li20 نشان داد (نمودار شماره ۱، بهترتب $P<0.01$ و $P<0.05$).

اثر لیتیوم بر حافظه و یادگیری

مدت زمان رسیدن به سکوی مخفی

نتایج حاصل از آزمون یادگیری طی ۴ بلوک مختلف آزمایش نشان از کاهش پیش‌رونده در مدت زمان رسیدن به سکوی مخفی و مسافت پیمایش مسیر در گروه‌های مورد مطالعه دارد. نتایج نشان داد که مدت زمان رسیدن به سکوی مخفی در گروه PTZ+Saline افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل در هر ۴ بلوک دارد ($P<0.0001$). هم‌چنین، تیمار با لیتیوم کلراید توانسته است طی ۱۴ روز مدت زمان رسیدن به سکوی مخفی را در هر ۴ بلوک یادگیری نسبت به گروه PTZ+Saline کاهش دهد ($P<0.0001$). از طرف دیگر بین گروه‌های PTZ+Li20 و کنترل اختلافی دیده نشد (نمودار شماره ۲، $P>0.05$).

سرعت پیمایش مسیر

به دنبال بررسی میانگین و انحراف معیار سرعت پیمایش مسیر (سرعت شناکردن) بین گروه‌های دریافت‌کننده پتیلن ترازوں و کنترل، نتایج حاکی از عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین سرعت شناکردن در گروه‌های مختلف می‌باشد ($P>0.05$). این نتیجه بیان-گر عدم تاثیر تجویز پتیلن ترازوں با دوز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن موش‌های صحرایی بر سرعت شناکردن یا به عبارت دیگر القاء اختلال حرکتی در حیوان می‌باشد (نمودار شماره ۳).

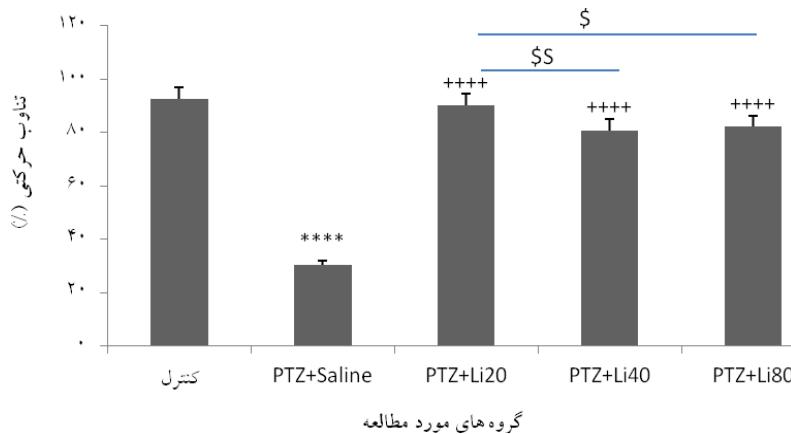
مشاهده گرفت. تعداد دفعاتی که حیوان وارد هر کدام از بازوها می‌شد مورد شمارش قرار گرفت. پس از تمام شدن ۵ دقیقه، حیوان به آرامی از ماز برداشته شده و تمام سطوح داخلی ماز به منظور جلوگیری از اثر حس بویایی حیوان در انتخاب بازو، با الكل ۷۰ درصد تمیز شد. برای تعیین میزان حافظه کاری حیوان درصد رفتارهای تناوبی از حاصل جمع ورودهای موفق تقسیم بر ورودی‌های کل بازو منهای ۲ ضرب در ۱۰۰ محاسبه گردید. منظور از ورودهای موفق یعنی ورودهای متناوب و پشت سرهم در هر سه بازو بود [۱۹].

آزمون ماز آبی موریس

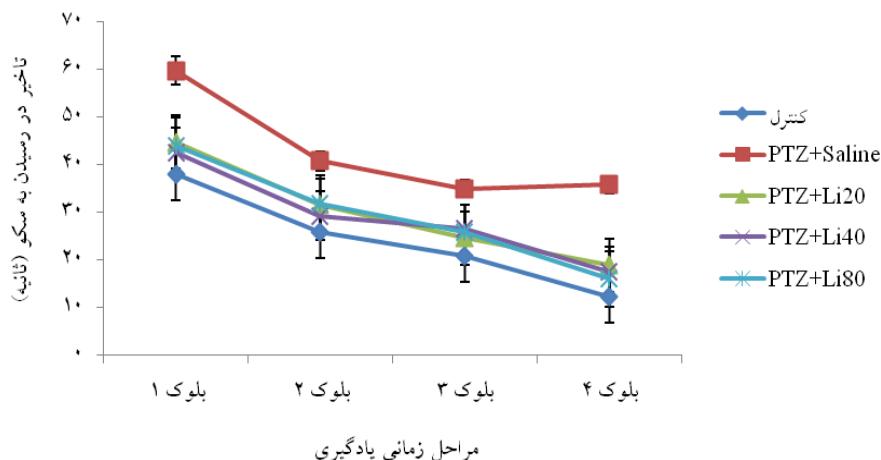
به منظور بررسی میزان یادگیری فضایی حیوانات از ماز آبی موریس استفاده شد. ماز آبی شامل یک استخر استوانه‌ای سیاه رنگ به قطر ۱/۵ متر و عمق ۵۰ سانتی‌متر پر شده از آب است. دمای آب در حدود ۲۵ درجه سانتی‌گراد تنظیم می‌شود. هم‌چنین، یک سکوی قابل تغییر و مخفی با قطر حدود ۱۱ سانتی‌متر که حدوداً ۱/۵ سانتی‌متر زیر آب قرار می‌گیرد، در ماز قرار دارد. استخر در اتاقی قرار گرفته است که اشکالی در خارج از ماز روی دیوار نصب شده است و موقعیت آزمون گیرنده در کل مدت آزمایش ثابت می‌باشد. میزان تأخیر در یافتن سکو در این آزمون بررسی می‌شود. اگر حیوان در مدت ۶۰ ثانیه نتواند سکو را بیابد، به سمت آن هدایت شود و به مدت ۱۵ ثانیه روی سکو باقی می‌ماند. با توجه به اینکه موقعیت سکو و مختصات آن برای همه گروه‌های مورد آزمایش ثابت است، هر موش صحرایی روزانه ۴ بار و به مدت ۵ روز مورد آزمایش قرار می‌گیرند. چهار روز اول (۴ بلوک) مرحله یادگیری (مرحله آموزش) محسوب می‌شود. در روز پنجم (مرحله آزمون یا پروب)، سکو برداشته شده و حیوان به مدت ۶۰ ثانیه در استخر رها می‌شود. شاخص مدت زمان تاخیر در یافتن سکوی مخفی و سرعت شنا کردن طی آزمون‌های مرحله یادگیری مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در آزمون پروب، مدت زمانی که موش‌های صحرایی در ربع سکو (ربع هدف) شنا می‌کنند و به جستجوی سکو می‌پردازنند، محاسبه می‌گردد [۲۰].

آنالیز آماری

تجزیه و تحلیل آماری بین گروه‌های مختلف با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۲۲ انجام شد. به منظور تعیین وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مورد نظر از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-Way ANOVA) و آزمون تعییبی توکی و برای بررسی ارتباط بین حافظه کاری و حافظه فضایی از ضریب

نمودار شماره ۱ $\bar{X} \pm SD$ رفتارهای تناوبی حیوانات مورد مطالعه در آزمون Y

\$. اختلاف معنی دار در سطح $P < 0.05$ \$\$ اختلاف معنی دار در سطح $P < 0.01$ *** اختلاف معنی دار در سطح $P < 0.001$ +: اختلاف معنی دار گروههای تیمار نسبت به گروه شم، و \$ اختلاف بین گروههای تیمار *: اختلاف معنی دار گروهها نسبت به گروه کنترل، +: اختلاف معنی دار گروههای تیمار نسبت به گروه شم، و \$ اختلاف بین گروههای تیمار

نمودار شماره ۲ $\bar{X} \pm SD$ مدت زمان رسیدن به سکو توسط حیوانات مورد مطالعه در چهار بلوک آزمایش در ماز آبی موریس. نتایج نشاندهنده اختلاف معنی دار بین گروه کنترل با گروه PTZ+Saline و گروههای تیمار با لیتیوم و گروه PTZ+Saline در هر چهار بلوک یادگیری است.

حافظه فضایی (مدت زمان باقی ماندن در ریح هدف طی آزمون پروب) دیده شد. به گونه ای که با افزایش زمان باقی ماندن حیوان در ریح هدف، درصد تناوب حرکتی به طور معنی داری افزایش می یابد ($P = 0.017$ و $P = 0.012$).
بحث

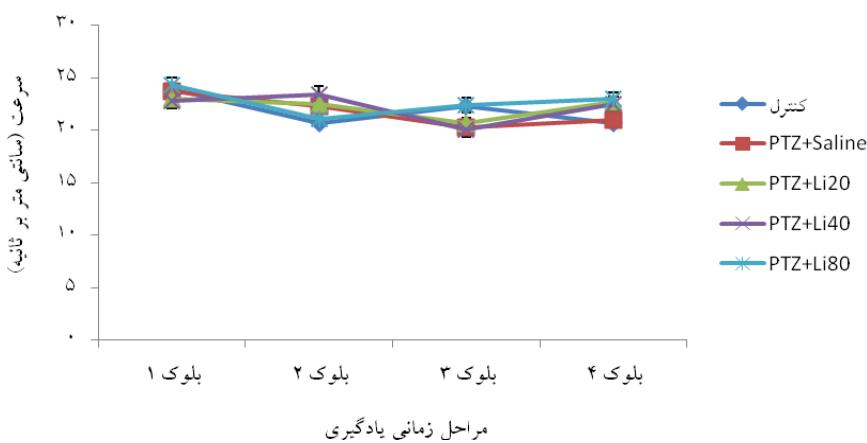
در بخش اول این مطالعه اثرات تجویز در مدل کیندلینگ القاء تشنج در موش های صحرایی و ارتباط پتیلن ترازوول و اختلالات شناختی (حافظه فضایی و کاری) بررسی گردید. در بخش دوم این پژوهش به بررسی اثرات محافظت نورونی لیتیوم کلراید بر بهبود اختلالات شناختی ناشی از تشنجات

مرحله آزمون (پروب)

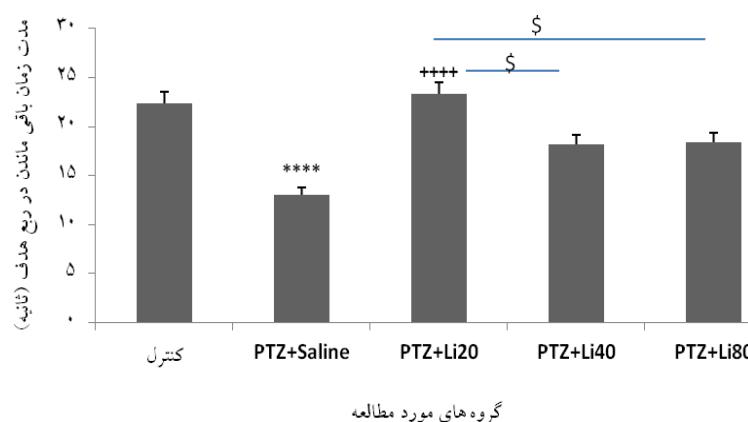
نتایج میانگین مدت زمان سپری شده در ریح هدف (ریح محل قرار گیری سکو طی آزمون های یادگیری) ماز آبی موریس نشان داد که در گروه PTZ+Saline کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل وجود دارد (نمودار شماره ۴، $P < 0.001$). از طرف دیگر بین گروههای PTZ+Li20 و PTZ+Saline و PTZ+Li40 اختلاف معنی دار دیده شد (نمودار شماره ۴، $P < 0.001$). مقایسه بین گروه های PTZ+Li40 و PTZ+Li80 و گروه PTZ+Li20 نیز نشان از اختلاف معنی دار بین این دو گروه ها دارد (نمودار شماره ۴، $P < 0.05$). طبق نتایج به دست آمده از ضریب همبستگی پیرسون، وجود یک رابطه مثبت بین حافظه کاری (درصد تناوب حرکتی) و

معمول است که توسط محققین برای مطالعه تشنج و اختلالات شناختی آن استفاده می‌شود [۲۰-۲۱].

القاء شده پرداخته شد. کیندلینگ ناشی از پتیلن ترازوول به عنوان یک مدل حیوانی پذیرفته شده برای مطالعه صرع و پیامدهای آن روی حافظه است [۱۹]. صرع ناشی از PTZ یک مدل بسیار



نمودار شماره ۳ $\bar{X} \pm SD$ سرعت پیمایش مسیر در چهار بلوک یادگیری (آموزش) در گروههای مختلف طی ماز آبی موریس. اختلاف معنی داری بین گروههای مختلف در مراحل مختلف مرحله آموزش دیده نشد.



نمودار شماره ۴ $\bar{X} \pm SD$ مدت زمان باقی ماندن در ربع هدف در مرحله آزمون (پروب) در گروههای مختلف:
\$: اختلاف معنی دار در سطح $P < 0.05$ ، ****: اختلاف معنی دار در سطح $P < 0.0001$. *: اختلاف معنی دار گروهها نسبت به گروه کنترل، +: اختلاف معنی دار گروههای تیمار نسبت به گروه شم، و \$ اختلاف بین گروههای تیمار

ربع هدف در طول آزمون پروب (حافظه) شد. درمان با لیتیوم کلراید به طور قابل توجهی تاخیر در فرار را کاهش داده و درصد زمانی که موش صحرایی در ربع هدف در ماز آبی موریس سپری کرد را افزایش داد. محققان نشان داده‌اند که درمان مزمن با لیتیوم سبب تجزیه پروتئین آمیلوئید β می‌شود. به علاوه، لیتیوم کلراید تولید آمیلوئید β و تشکیل پلاک را همراه با بهبود در توانایی یادگیری و حافظه فضایی کاهش می‌دهد [۲۷، ۲۶]. نتایج حاصل از مطالعه حاضر پیشنهاد می‌کند که لیتیوم یادگیری و حافظه فضایی را بهبود می‌بخشد. ازانچاکه به خوبی ثابت شده است که هیپوکامپ در یادگیری و حافظه نقش دارد و احتمالاً لیتیوم سبب حفظ

در مطالعات مختلف با استفاده از آزمون ماز آبی موریس نشانه‌هایی از اختلال در حافظه و یادگیری ناشی از کیندلینگ PTZ دیده شده است [۲۳، ۲۲]. بنابراین، در این پژوهش آزمون ماز آبی موریس برای موش‌های صحرایی صرعی القاء شده با کیندلینگ PTZ جهت شناسایی و تشخیص اختلال حافظه در میان نمونه‌های آزمایش به اجرا گذاشته شد. کیندلینگ ناشی از PTZ باعث اختلال شناختی مشخص اندازه‌گیری شده در ماز آبی موریس شد که موافق با گزارشات قبلی است [۲۵، ۲۴]. کیندلینگ ناشی از PTZ باعث افزایش واضح در زمان تاخیر فرار در جلسات آموزش ماز آبی موریس و کاهش مشخص در زمان سپری شده در

صحرائی گروه شم نسبت به گروه کنترل می‌شود. نتایج بررسی حافظه فضایی در این مطالعه از طریق آزمون ماز آبی موریس، کاهش معنی‌داری در سرعت و مسافت طی شده برای رسیدن به سکو و همچنین مدت زمان سپری شده در ربع هدف در گروه تیمار شده با لیتیوم کلرايد با دوز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم را نسبت به گروه شم نشان داد؛ از این اختلاف می‌توان نتیجه گرفت که تیمار با لیتیوم کلرايد در دوز پایین سبب بهبود اختلال حافظه ایجاد شده بهدلیال کیندلینگ ناشی از پنتیلن ترازوول شده است. بررسی اثر لیتیوم کلرايد بر حافظه کاری بهدلیال تشنج القاء شده توسط پنتیلن ترازوول با استفاده از آزمون ماز Y افزایش در تناوب‌های غیرتکراری در گروه‌های دریافت کننده لیتیوم کلرايد در هر سه دوز ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن حیوان را نسبت به گروه شم نشان داد؛ هرچند که اختلاف معنی‌دار در دوز ۲۰ نسبت به دوزهای ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم می‌تواند نشان‌دهنده بهبود بخشی اثر این ماده در دوز پایین‌تر باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که تجویز تکرار شونده پنتیلن ترازوول سبب بروز اختلال در حافظه کاری و فضایی می‌گردد و تیمار ۱۴ روزه لیتیوم کلرايد در دوز پایین (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) اثر بهبود بخشی در کاهش این اختلالات دارد. مطابق با نتایج حاضر، این‌گونه بهنظر می‌رسد که اثرات محافظت کننده‌گی عصبی لیتیوم وابسته به دوز متفاوت می‌باشد؛ بهطوری‌که لیتیوم در دوزهای پایین در مطالعه حاضر اثرات بهتری بر بهبود شناخت از خود نشان داد، درحالی‌که در دوزهای بالا این اثر کمتر می‌باشد.

تشکر و قدردانی

نویسنده‌گان بروخود واجب می‌دانند از زحمات استادی‌کی نقش مهمی در ارتقاء کیفیت مقاله داشته‌اند، تشکر و قدردانی نمایند.

References:

- [1] Sharma B, Verma A, Prajapati S, Sharma UK. Synthetic methods, chemistry, and the anticonvulsant activity of thiadiazoles. *Int J Med Chem* 2013; 2013: 348948.
- [2] Naseer MI, Shupeng L, Kim MO. Maternal epileptic seizure induced by Pentylenetetrazol: apoptotic neurodegeneration and decreased GABAB1 receptor expression in prenatal rat brain. *Mol Brain* 2009; 20: 660-701.
- [3] Zamponi GW, Lory P, Perez-Reyes E. Role of

هیپوکامپ می‌گردد، لذا بمنظور می‌رسد کاهش آسیب‌های ناحیه هیپوکامپ عملکرد حافظه را در مدل تشنج بهبود می‌بخشد. این نکته به خوبی مشخص شده است که شکل پذیری سیناپسی کلید تنظیم یادگیری و حافظه است. از طرفی، درمان مزمن لیتیوم سطح پروتئین مشتق شده عامل نوروتروفیک مغز را در مغز افزایش می-دهد [۲۸]. هم‌چنین، لیتیوم اثرات محافظت عصبی دارد و اختلالات شناختی را در مدل‌های مختلف آسیب و صدمات مغزی کاهش می‌دهد [۳۰، ۲۹]. در یک مطالعه مشاهداتی بزرگ انجام شده در دانمارک نشان داده است که دریافت لیتیوم کلرايد مانع از توسعه زوال عقل در بیماران می‌شود [۳۱]. در آزمون ماز Y یادگیری و حافظه وابسته به ناحیه هیپوکامپ مورد ارزیابی قرار می‌گیرد [۳۲]. لیتیوم به‌طور مشخص، مدت زمانی را که موش مدل آسیب تروماتیک مغزی (TBI) در بازوی جدید لیتیوم (۳ هفته) یادگیری و حافظه افزایش می‌دهد. درمان بلندمدت لیتیوم (۳ هفته) یادگیری و حافظه فضایی که توسط آزمون ماز آبی موریس و ماز Y ارزیابی شد را بهبود می‌بخشد. در نهایت، لیتیوم سبب حفظ هیپوکامپ در موش مدل TBI می‌گردد و نشان می‌دهد که این ماده توانایی سرکوب بیان بالای β -secretase ناشی از TBI را دارد [۲۸]. از آنجایی که هیپوکامپ در هر دو نوع حافظه فضایی و کاری درگیر است و آسیب به آن سبب اختلال در حافظه کوتاه مدت و بلند مدت می-گردد [۳۳]، لذا در این مطالعه ارتباط بین این دو نوع از حافظه نیز مورد بررسی قرار گرفت. به گونه‌ای که تشنج سبب آسیب به هر دو نوع حافظه فضایی و کاری گردید و تحت تاثیر لیتیوم بهبودی در هر دو نوع حافظه دیده شد که احتمالاً به دلیل بهبود عملکردی هیپوکامپ می‌باشد. بررسی‌های پژوهش حاضر در مورد اثر پنتیلن ترازوول بر حافظه و یادگیری نشان داد که تجویز پنتیلن ترازوول در دوز تکرار شونده ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن حیوان باعث کاهش تناوب‌های غیرتکراری در آزمون ماز Y، افزایش مسافت پیموده شده طی آزمون ماز آبی موریس، هم‌چنین کاهش مدت زمان سپری شده در ربع هدف در آزمون پرور در موش‌های

voltage-gated calcium channels in epilepsy. *Pflugers Arch* 2010; 460(2): 395–403.

[4] Hui Yin Y, Ahmad N, Makmor-Bakry M. Pathogenesis of epilepsy: challenges in animal models. *Iran J Basic Med Sci* 2013; 16(11): 1119-32.

[5] Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: A meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161(11): 1957-66.

[6] Zhao Z, Taylor WD, Styner M, Steffens DC, Krishnan KR, MacFall JR. Hippocampus shape

- analysis and late-life depression. *PLoS One* 2008; 3(3): e1837.
- [7] Forehand C. Integrative function of the nervous system. Rhoades R, Tanner G. Medical physiology. 2nd ed. Philadelphia: Williams Wilkins; 2003. p. 130-2.
- [8] Baker KB, Kim JJ. Effects of stress and hippocampal NMDA receptor antagonism on recognition memory in rats. *Learn Mem* 2002; 9(2): 58-65.
- [9] Meilandt WJ, Barea-Rodriguez E, Harvey SA, Martinez JL Jr. Role of hippocampal CA3 mu-opioid receptors in spatial learning and memory. *J Neurosci* 2004; 24(12): 2953-62.
- [10] Amigo I, Kowaltowski AJ. Dietary restriction in cerebral bioenergetics and redox state. *Redox Biol* 2014; 2: 296-304.
- [11] Nassiri-Asl M, Mortazavi SR, Samiee-Rad F, Zangivand AA, Safdari F, Saroukhani S, et al. The effects of rutin on the development of pentylenetetrazole kindling and memory retrieval in rats. *Epilepsy Behav* 2010; 18(1-2): 50-3.
- [12] Motaghinejad M, Seyedjavadein Z, Motevalian M, Asadi M. The neuroprotective effect of lithium against high dose methylphenidate: Possible role of BDNF. *Neurotoxicology* 2016; 56: 40-54.
- [13] Nikoui V, Javadi-Paydar M, Salehi M, Behestani S, Dehpour AR. Protective Effects of Lithium on Sumatriptan-Induced Memory Impairment in Mice. *Acta Med Iran* 2016; 54(4): 226-32.
- [14] Tsaltas E, Kyriazi T, Poulopoulou C, Kontis D, Maillis A. Enhancing effects of lithium on memory are not by-products of learning or attentional deficits. *Behav Brain Res* 2007; 180(2): 241-5.
- [15] Tsaltas E, Konits D, Boulougouris V, Papakosta VM, Giannou H, Poulopoulou C, et al. Enhancing effects of chronic lithium on memory in the rat. *Behav Brain Res* 2006; 177(1): 51-60.
- [16] Chuang DM. Neuroprotective and neurotrophic actions of the mood stabilizer lithium: can it be used to treat neurodegenerative diseases?. *Crit Rev Neurobiol* 2004; 16(1-2): 83-90.
- [17] Haggag BS, Hasanin AM, Raafat MH, Abdel Kawy HS. Lamotrigine decreased hippocampal damage and improved vascular risk markers in a rat model of pentylenetetrazole induced kindling seizure. *Korean J Physiol Pharmacol* 2014; 18(3): 269-78.
- [18] Cunningham C, Campion S, Lunnon K, Murray CL, Woods JF, Deacon RM, et al. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease. *Biol Psychiatry* 2009; 65(4): 304-12.
- [19] Borzou Z, Edalatmanesh MA. The Evaluation of Brain Derived Neurotrophic Factor and Working Memory in Valproic Acid Animal Model of Autism. *Shefaye Khatam* 2015; 3(4): 10-16.
- [20] Crusio WE. Behavioral genetics of the mouse: volume 1, genetics of behavioral phenotypes. Cambridge University Press; 2013 Apr 25.
- [21] Ge JF, Xu YY, Li N, Zhang Y, Qiu GL, Chu CH, et al. Resveratrol improved the spatial learning and memory in subclinical hypothyroidism rat induced by hemi-thyroid electrocauterization. *Endocr J* 2015; 62(10): 927-38.
- [22] Chen Z, Li Z, Sakurai E, Lazed-Mobarakeh J, Ohtsu H, Watanabe T, et al. Chemical kindling induced by pentylenetetrazole in histamine H₁ receptor gene knockout mice (H₁Ko) histidine decarboxylase-deficient mice (HDC(-/-)) and mast cell-deficient W/W (v) mice. *Brain Res* 2003; 968(1): 160-2.
- [23] Choudhary KM, Mishra A, Poroikov VV, Goel RK. Ameliorative effect of curcumin on seizure severity, depression like behavior, learning and memory deficit in post-pentylenetetrazole-kindled mice. *Eur J Pharmacol* 2013; 704(1-3): 33-40.
- [24] Dhir A. Pentylenetetrazole (PTZ) kindling model of epilepsy. *Curr Protoc Neurosci* 2012; Chapter 9: Unit9.37.
- [25] Pahuja M, Mehla J, Reeta KH, Tripathi M, Gupta YK. Effect of Anacyclus pyrethrum on pentylenetetrazole-induced kindling, spatial memory, oxidative stress and Rho-kinase II expression in mice. *Neurochem Res* 2013; 38(3): 547-56.
- [26] Liu X, Wu Y, Huang Q, Zou D, Qin W, Chen Z. Grouping pentylenetetrazole-induced epileptic rats according to memory impairment and microRNA expression profiles in the hippocampus. *PLoS One* 2015; 10(5): e0126123.
- [27] Xie T, Wang WP, Mao ZF, Qu ZZ, Luan SQ, Jia LJ, et al. Effects of epigallocatechin-3-gallate on pentylenetetrazole induced kindling, cognitive impairment and oxidative stress in rats. *Neurosci Lett* 2012; 516(2): 237-41.
- [28] Liu P, Kemper LJ, Wang J, Zahs KR, Ashe KH, Pasinetti GM. Grape seed polyphenolic extract specifically decreases a beta56 in the brains of Tg2576 mice. *J Alzheimers Dis* 2011; 26(4): 657-66.
- [29] Fan M, Jin W, Zhao H, Xiao Y, Jia Y, Yin Y, et al. Lithium chloride administration prevents spatial learning and memory impairment in repeated cerebral ischemia-reperfusion mice by depressing apoptosis and increasing BDNF expression in hippocampus. *Behav Brain Res* 2015; 291: 399-406.
- [30] Zhang X, Heng X, Li T, Li L, Yang D, Zhang X, et al. Long-term treatment with lithium alleviates memory deficits and reduces amyloid-β production in an aged Alzheimer's disease transgenic mouse model. *J Alzheimers Dis* 2011; 24(4): 739-49.
- [31] Yu F, Zhang Y, Chuang DM. Lithium reduces BACE1 overexpression, β amyloid accumulation, and spatial learning deficits in mice with traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2012; 29(13): 2342-51.
- [32] Rowe MK, Chuang DM. Lithium neuroprotection: molecular mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Mol Med* 2004; 6(21): 1-18.
- [33] Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* 2002; 35(4): 625-41.