A Review on the Behavioral Tests for Learning and Memory Assessments in Rat

Fahimeh Zavvari[1, 2], Fariba Karimzadeh[3*]

[1]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[2]Department of Physiology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3]Cellular and Molecular Research Center, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **24 Jun 2017** ***Revised:*** **13 Jul 2017** ***Accepted*****: 20 Aug 2017**

ABSTRACT

Introduction: Memory is a fundamental mental process and without memory we are capable of nothing, except simple reflexes and stereotype behaviors. The memory deficits followed by head injury, stroke, psychiatric and neurodegenerative diseases are common. Learning and memory is one of the main subjects that have been studied in the field of neuroscience. Considering ethical issues, humans can rarely be used as experimental model in medical researches. Thus, different kind of experimental tests have been designed that assess learning and memory deficits in animals in order to find effective treatment strategies. The purpose of this review was to evaluate the most commonly used tests for memory and learning in rats, including open field, habituation, Y-maze, step through passive avoidance test, step-down inhibitory avoidance task, the Morris water maze, active avoidance test, 8-arm radial maze, and novel object recognition test. ***Conclusion:*** Different tests have been designed to evaluate various kinds of memory (depends on function and duration). Behavioral tests in the field of learning and memory have been beneficial to improve our understanding of information processing in healthy and damaged brain as well as the physiological and psychological aspects of memory disorders. This may be helpful to design new therapies for learning and memory deficits in patients with neurological disorders.

Key words:

1. Learning
2. Memory
3. Rats

***Corresponding Author:** Fariba Karimzadeh

E-mail: *Fariba_karimzade@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-28]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.110]

مروری بر آزمون‌های رفتاری ارزیابی حافظه و یادگیری در موش صحرایی

فهیمه زوّاری[۱،۲]، فریبا کریم زاده[۳*]

[۱]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران

[۲]گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

[۳]مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۳ تیر ۱۳۹۶ **اصلاحیه:** ۲۲ تیر ۱۳۹۶ **تاریخ پذیرش:** ۲۹ مرداد ۱۳۹۶

چـــــکیده

مقدمه: حافظه یک فرایند ذهنی بنیادی است و بدون حافظه ما قادر به هیچ چیز بجز رفتارهای کلیشه‌ای و رفلکس‌های ساده نیستیم. اختلالات حافظه به دنبال آسیب سر، سکته و بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی و روانشناختی شایع می‌باشد. یادگیری و حافظه یکی از موضوعات مهمی است که در زمینهٔ علوم اعصاب مورد مطالعه قرار گرفته است. با در نظر داشتن مسائل اخلاقی، انسان‌ها به‌ندرت به‌عنوان مدل تحقیقاتی در تحقیقات پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند. بنابراین، آزمون‌های آزمایشگاهی متعددی طراحی شده است که اختلالات یادگیری و حافظه در حیوانات را به‌منظور یافتن راهبردهای درمان مؤثر ارزیابی کند. هدف از این مطالعهٔ مروری ارزیابی رایج‌ترین آزمون‌های مورد استفاده جهت یادگیری و حافظه در موش‌های صحرایی از جمله: آزمون‌های فیلد باز، عادت کردن، ماز Y شکل، آزمون اجتنابی بازدارندهٔ غیرفعال، اجتنابی پایین آمدن از سکو، ماز آبی موریس، آزمون اجتنابی فعال، ماز شعاعی هشت بازویی و آزمون تشخیص اشیاء جدید بود. ***نتیجه‌گیری:*** جهت ارزیابی انواع متفاوت حافظه (وابسته به عملکرد و طول مدت ماندگاری) آزمون‌های متعددی طراحی شده است. آزمون‌های رفتاری در زمینهٔ یادگیری و حافظه برای بهبود درک ما از پردازش اطلاعات در مغز سالم و آسیب دیده همچنین جنبه‌های فیزیولوژیکی و روانی اختلالات حافظه مفید بوده‌اند. این ممکن است جهت طراحی درمان‌های جدید برای اختلالات یادگیری و حافظه در بیماران با اختلالات عصبی مفید باشد.

کلید واژه‌ها:

۱. یادگیری
۲. حافظه
۳. موش‌های صحرایی

* **نویسنده مسئول:** فریبا کریم زاده

آدرس الکترونیکی: *Fariba_karimzade@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-28]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.110]

مقدمه

به قابلیت مغز در ذخیره، نگه‌داری و یادآوری اطلاعات حافظه گفته می‌شود. شکل‌گیری و بازیابی حافظه دارای مراحلی است که عبارتند از: رمز گردانی۱ (پردازش و ادغام اطلاعات دریافتی)، ذخیره و یا یادسپاری۲ (ثبت پایدار اطلاعات رمزگردانی شده) و یادآوری یا بازیابی۳ (فراخوانی اطلاعات اندوخته شده).

حافظه با ثبت اطلاعات در ذهن، اساس و پایهٔ یادگیری را تشکیل می‌دهد. یادگیری عبارت است از کسب اطلاعاتی که منجر به تغییر رفتار می‌گردد و حافظه عبارت است از ضبط و ذخیرهٔ همان اطلاعات کسب شده. یادگیری یک مکانیسم نورونی است که توسط آن فرد رفتار خود را در نتیجهٔ یک تجربه عوض می‌کند و حافظه به مکانیسم ذخیره برای چیزی که یاد گرفته شده اشاره می‌کند (۲، ۱).

حافظه بر اساس معیارهای گوناگونی طبقه‌بندی شده است، از جمله از نظر طول مدت ماندگاری (کوتاه‌مدت، میان‌مدت و بلندمدت)، از نظر عملکردی (حافظهٔ کاری و حافظهٔ مرجع) و از نظر محتوایی (حافظهٔ صریح و حافظهٔ مفهومی).

از نظر فیزیولوژیکی حافظهٔ بلندمدت به دو نوع صریح[۴]، اخباری[۵]، مفهومی[۶] یا غیراخباری[۷] تقسیم شده است. حافظهٔ صریح یا اخباری با آگاهی همراه است و در اثر تلاش هوشیارانه ایجاد می‌شود (۳) مانند حفظ کردن مطالب درسی و یا به خاطر سپردن یک شماره تلفن و در زمان هوشیاری به خوبی قابل بازخوانی است. این حافظه اغلب شامل اطلاعاتی دربارهٔ افراد، مکان‌ها یا اشیاء است و اطلاعات می‌توانند به صورت کلامی بیان شوند. در مقابل این نوع حافظه، حافظهٔ مفهومی یا غیراخباری است که فرایند یادگیری چگونگی انجام کارها و یا به دست آوردن یک مهارت است و شامل عادات و مهارت‌ها می‌باشد (۱). حافظهٔ صریح برای انجام فعالیت‌هایی از قبیل دوچرخه‌سواری لازم است، اما هنگامی‌که این عمل به خوبی یادگرفته می‌شود، حافظهٔ صریح به حافظهٔ مفهومی تبدیل می‌شود. حافظهٔ غیراخباری در اثر تجربهٔ مستقیم ایجاد می‌شود و برای بازخوانی نیازمند فرایندهای هوشیارانه نمی‌باشد. به همین علت به کرات به نام حافظهٔ مفهومی نیز خوانده می‌شود (۲).

اختلالات حافظه به دنبال تخریب ساختارهای نوروآناتومیکی رخ می‌دهد که مانع از ذخیره‌سازی، نگهداری و به یادآوری خاطرات می‌گردد. اختلالات حافظه می‌توانند مانند آنچه در بیماری آلزایمر رخ می‌دهد، پیش‌رونده و یا همچون اختلالات حافظهٔ ناشی از ضربه به سر، موقتی باشد.

از جمله بیماری‌هایی که در آن اختلالات حافظه و یادگیری ایجاد می‌شود می‌توان به مواردی همچون آگنوزیا، فراموشی[۸]، ضربهٔ مغزی، جنون[۹]، استرس و همچنین بیماری‌های آلزایمر، هانتینگتون، پارکینسون و سندروم ورنیکه –کورساکوف[۱۰] اشاره کرد.

در مطالعات مربوط به اختلالات حافظه به‌منظور ارزیابی دقیق درمان‌های صورت گرفته، آزمون‌های آزمایشگاهی متعددی طراحی شده است. هدف اصلی تحقیقات علوم پایه در حوزهٔ حافظه، درک دقیق و همه جانبهٔ مکانیسم‌های دخیل در ثبت و ذخیره‌سازی اطلاعات می‌باشد، چرا که تقویت و درمان اختلالات حافظه بدون آشنایی با مکانیسم‌های دقیق آن امری غیرممکن به نظر می‌رسد. تحقیقات موجود برای مطالعهٔ درمان‌های اختلالات حافظه و یادگیری در مدل‌های حیوانی، ترکیبی از آنالیزهای مولکولی و آزمون‌های رفتاری است. از آنجا که پژوهشگران قادر نیستند از انسان به‌عنوان مدل تحقیقاتی برای پژوهش روی بیماری‌های حافظه استفاده نمایند، از آغاز قرن بیستم مدل‌های جانوری حافظه و یادگیری مورد توجه بسیاری از مقالات علمی قرار گرفته است. در انسان حافظه اغلب از طریق گفتار یا نوشتار ارزیابی می‌شود، در حالی که در جانوران اعمال شناختی باید از طریق بررسی انواع رفتارهای مدل‌های تجربی اختصاصی ارزیابی شود. در این مختصر ما بعضی آزمون‌های رفتاری که بیشتر انواع اصلی حافظه را پوشش می‌دهند شرح خواهیم داد، هرچند برخی از آن‌ها به سختی در یک دسته‌بندی جای می‌گیرند. این آزمون‌های سنجش حافظه و یادگیری عبارتند از: آزمون عادت کردن به فیلد باز (OF)[۱۱]، آزمون ماز Y شکل، آزمون اجتنابی بازدارندهٔ غیرفعال[۱۲]، آزمون اجتنابی پایین آمدن از سکو[۱۳]، آزمون اجتنابی فعال[۱۴]، آزمون ماز آبی موریس[۱۵]، آزمون ماز شعاعی ۸ بازویی[۱۶] و آزمون تشخیص اشیاء جدید[۱۷].

آزمون عادت کردن به زمینه باز

این نوع از آزمون حافظه در آزمایشگاه‌ها به‌منظور بررسی حافظهٔ فضایی که نوعی حافظهٔ اخباری است انجام می‌شود. عادت کردن به زمینهٔ باز متشکل از قرار دادن یک حیوان در ناحیهٔ باز در یک محیط جدید

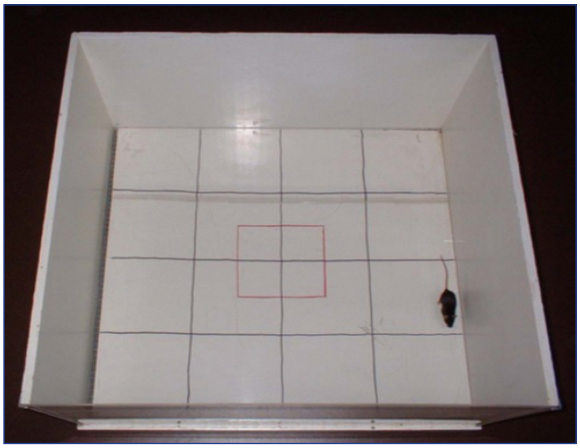
[1] Encoding
[2] Storage
[3] Retrieval/recall
[4] Explicit memory
[5] Declarative
[6] Implicit memory
[7] Non declarative
[8] Amnesia
[9] Dementia
[10] Werniche-kosakoff syndrom
[11] Open field habituation
[12] Passive avoidance test
[13] Step-down inhibitory avoidance task
[14] Active avoidance test
[15] Morris water maze
[16] 8-arms radial maze
[17] Novel object recognition test

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-28]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.110]

بدون هیچ تحریک ناخوشایند و یا خوشایند است و به حیوان اجازه داده می‌شود که در مدت زمانی مشخص محوطه را آزادانه مورد جستجو قرار دهد.

مدت زمان مورد نظر ممکن است بین ۲ تا ۱۰ دقیقه باشد، ۲ تا ۳ دقیقه حداقل زمان ممکن است که مطمئن شویم حیوان به محیط عادت کرده است و بیش از ده دقیقه هم بی‌فایده است زیرا حیوان شروع به نظافت و یا استراحت و حتی خوابیدن می‌کند زیرا هیچ چیز تازه یا خطری در محیط برایش وجود نداشته است.

این محوطهٔ باز می‌تواند به هر شکل هندسی باشد، اما محفظه‌های مستطیل شکل و دایره‌ای بیشتر متداول هستند. کف محفظه توسط خطوطی به بخش‌های مساوی تقسیم می‌شود (تصویر ۱)-(۴)



تصویر ۱- آزمون عادت کردن به زمینهٔ باز (۴).

جنس محفظه می‌تواند از هر نوع مادهٔ قابل شستشو مانند فلز، پلاستیک یا چوب باشد. در مطالعات گوناگون با توجه به پروتکل مورد استفاده اندازه‌های متفاوتی برای محیط باز بیان شده است اما به نظر می‌رسد اندازهٔ مناسب (برای موش‌های صحرایی) حدود ۵۰ سانتی‌متر ارتفاع، ۶۰ سانتی‌متر طول و ۴۰ سانتی‌متر عرض برای محفظهٔ مستطیل شکل و شعاع ۶۰-۴۰ سانتی‌متر برای محفظهٔ دایره‌ای است (۵).

جهت بررسی دقیق رفتارهای حیوان در طول مدت آزمایش، دوربینی دیجیتالی در بالای محفظه تعبیه می‌شود و در برخی مطالعات برای آنالیز دقیق رفتارهای ضبط شده، از نرم‌افزاری که به همین منظور طراحی شده است استفاده می‌شود (۶).

در ابتدای آزمایش موش به آرامی در وسط یا یکی از کناره‌های محیط باز قرار داده می‌شود و پس از آن در مدتی معین (معمولاً ۵ دقیقه)، برخی از متغیرها به‌منظور محاسبهٔ رفتار اکتشافی اندازه‌گیری می‌شوند. از مهم‌ترین شاخص‌ها، تعداد بلند شدن حیوان و تعداد عبور از خطوط جداکنندهٔ بخش‌های کف زمین می‌باشد.

بلندشدن روی دو پای عقبی حالت اکتشاف ذاتی جوندگان کوچک است و در محیط جدیدتر این رفتار بیشتر توسط حیوان به نمایش گذاشته خواهد شد.

اولین قرارگیری حیوان در محیط باز به‌منظور شناسایی، جستجو و کشف محیط جدید می‌باشد و به‌عنوان جلسهٔ آموزش و جلسهٔ خوگرفتن[18] به محیط در نظر گرفته می‌شود (۷). به‌منظور ارزیابی حافظه در این کار رفتاری، جلسهٔ آزمون، بعد از یک فاصلهٔ زمانی (۲۴ ساعت برای حافظهٔ بلندمدت، کمتر از ۶ ساعت برای حافظهٔ کوتاه‌مدت، بیشتر از ۳ دقیقه برای حافظهٔ کاری) با قرار دادن همان حیوان در شرایط محیطی یکسان در همان محفظه و اندازه‌گیری دوبارهٔ همان متغیرهایی که در بالا توصیف شد، انجام می‌شود (۸).

تفاوت بین شاخص‌های اندازه‌گیری شده (تعداد بلندشدن و تعداد عبور از خطوط کف محیط باز) در جلسهٔ آموزش و جلسهٔ آزمون معیار قابل قبولی برای ارزیابی حافظهٔ فضایی می‌باشد.

عادت کردن به یک محیط جدید یکی از اساسی‌ترین شکل‌های یادگیری است که در آن کاهش جستجوگری به دنبال قرارگیری تکراری در معرض یک محیط به‌عنوان شاخصی از حافظه در نظر گرفته می‌شود (۷).

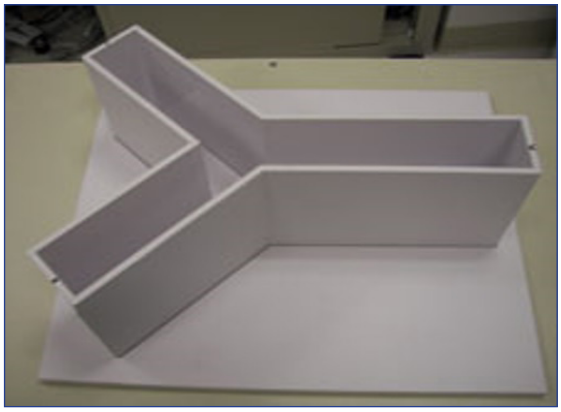
نتایج به دست آمده ممکن است با توجه به درجهٔ قوتشان طبقه‌بندی شوند، به‌عنوان مثال اگر تعداد بلندشدن بین جلسهٔ اول و دوم قرارگیری در محیط باز تغییر نکند (در شرایط آماری تفاوت معنی‌داری نداشته باشد)، این حالت ممکن است فراموشی کامل در نظر گرفته شود، اما در فراموشی جزئی با اینکه تعداد بلندشدن در جلسهٔ دوم به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل همتای خود است اما به طور قابل توجهی نسبت به بار اول قرارگیری کاهش نشان می‌دهد.

آزمون ماز Y شکل

از دیگر آزمون‌های ارزیابی حافظه، آزمون Y-maze می‌باشد که به کمک آن حافظهٔ فضایی کوتاه‌مدت حیوانات از نوع باز شناختی[19]، مورد سنجش قرار می‌گیرد. این آزمون بر اساس حس کنجکاوی ذاتی جوندگان برای اکتشاف محیط‌های جدید بنا شده است و هیچ گونه محرک مثبت یا منفی در ماز قرار داده نمی‌شود. دستگاه ماز Y شکل که از جنس پلکسی گلاس است دارای سه بازوی عمود بر هم می‌باشد که هر یک با یکی از حروف A ، B و C علامت‌گذاری شده‌اند. بازوها طولی برابر ۴۰ سانتی‌متر، پهنای ۱۵ سانتی‌متر و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر دارند. هر سه بازو به وسیلهٔ یک صفحهٔ سه گوش با اضلاع برابر ۱۵ سانتی‌متر به هم متصل هستند (تصویر ۲)-(۹).

[18] Habituation
[19] Recognition

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-28]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.110]



تصویر ۲- دستگاه ماز Y شکل (۹).

سنجش روند حافظه به وسیلهٔ Y-maze در اتاق نسبتاً تاریک و بدون سر و صدا انجام می‌شود تا در طول آزمون کوچکترین استرسی به حیوان وارد نشود (۱۰).

در هنگام شروع آزمایش هر موش بدون داشتن آشنایی قبلی با دستگاه، در بخش ابتدایی بازوی شروع (بازوی A)، در حالی که درب گیوتینی آن بسته است، قرار می‌گیرد. بعد از یک دقیقه درب گیوتینی برداشته می‌شود و زمان آزمایش شروع می‌شود. در طی ۱۰ دقیقه بازوهایی را که حیوان وارد آن‌ها می‌شود (با این ملاک که قاعدهٔ دم حیوان وارد بازو شده باشد) به ترتیب یادداشت می‌شود. در پایان ۱۰ دقیقه، موش از دستگاه خارج شده و به قفس خود بازگردانده می‌شود. جهت ارزیابی رفتار حیوان بازوهایی که حیوان به آن‌ها وارد شده بود، در توالی‌های سه‌تایی دسته‌بندی گردیده و دسته‌هایی که در آن‌ها بازوی تکراری وجود دارد حذف می‌شود. به‌علاوه تعداد کل بازوهایی که هر حیوان وارد آن‌ها شده است مشخص شده و بر اساس فرمول زیر درصد تناوب محاسبه می‌گردد (۱۱).

$$\left[\frac{\text{Actual alternation}}{(\text{Total number of entrance})-2}\right]\times 100$$

با تفصیل بیشتر می‌توان گفت در انجام این آزمون، دو پارامتر مورد بررسی و ارزیابی قرار می‌گیرد. پارامتر اول: تعداد کل ورودی‌ها[20]، یعنی تعداد کل بازوهایی که حیوان در یک دورهٔ ۱۰ دقیقه‌ای وارد آن شده است و پارامتر دوم: تناوب واقعی[21]، یعنی تعداد سه بازوی متوالی غیر تکراری که حیوان وارد آن شده است. سپس با قرار دادن این پارامترها در فرمول فوق درصد تناوب[22] برای هریک از حیوانات محاسبه می‌گردد (۱۲). تعداد کل بازوی وارد شده برای هر موش در این آزمون شاخصی از میزان توانایی حرکتی حیوان می‌باشد (۱۳، ۱۴).

[23] Shuttle box
[24] Step through passive avoidance test

آزمون اجتنابی غیرفعال

آزمون اجتنابی غیرفعال آزمونی است که به طور کلاسیک جهت ارزیابی حافظهٔ غیراخباری (مفهومی) ارتباطی در مدل‌های اختلالات عصبی جانوران کوچک آزمایشگاهی طراحی شده است. عبارت اجتناب غیرفعال معمولاً برای توضیح آزمایش‌هایی که در آن‌ها جانوران می‌آموزند که از یک محرک دردزا اجتناب کنند به کار می‌رود. با اینکه جستجوگری در محیط تاریک خصوصیت ذاتی جوندگان است، اما در مرحلهٔ آموزش حیوان یاد می‌گیرد که در صورتی که وارد محفظهٔ تاریک شود شوک می‌گیرد (۱۵، ۱۶). آزمون اجتنابی غیرفعال در دو مدل متفاوت طراحی شده است.

الف) ارزیابی رفتار احترازی غیرفعال حین عبور با استفاده از شاتل باکس

دستگاه شاتل باکس[23] که در ارزیابی رفتار احترازی غیرفعال حین عبور[24] مورد استفاده قرار می‌گیرد دارای دو محفظه، هر یک با طول و عرض ۲۰ و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر می‌باشد و در بالای هر یک درب کشویی قرار گرفته است. یکی از این دو محفظه، محفظهٔ روشن (ناحیهٔ ایمن) است که دیواره‌های سفید رنگ دارد و دیگری محفظهٔ تاریک (ناحیهٔ ناامن) می‌باشد که دیواره‌های آن سیاه رنگ است. یک درب گیوتینی در قسمت وسط و پایین دیواره ما بین محفظه‌های روشن و تاریک قرار دارد. میله‌های شوک‌دهنده از جنس استیل ضد زنگ کف محفظهٔ تاریک را پوشانده‌اند و توسط سیم‌هایی به دستگاه الکتروشوکر (وسیله‌ای برای ایجاد شوک الکتریکی به کار برده می‌شود) وصل شده‌اند. این دستگاه جریان الکتریکی با شدت یک میلی‌آمپر و با فرکانس ۵۰ هرتز را به مدت ۳ ثانیه از طریق میله‌های شوک‌دهنده به بدن حیوان انتقال می‌دهد. البته با توجه به پروتکل به کار رفته شدت و فرکانس جریان و نیز مدت زمان اعمال شوک توسط دستگاه کاملاً قابل تنظیم می‌باشد (تصویر ۳)-(۱۷).



تصویر ۳- دستگاه شاتل باکس (۱۷).

[20] Total number of entrance
[21] Actual alternation
[22] Alternation percentage

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-28]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.110]

روش بررسی رفتار احترازی غیرفعال

بررسی رفتار احترازی غیرفعال طی دو روز متوالی انجام می‌شود، روز اول جلسه، آموزش[25] می‌باشد که خود دارای دو مرحله است:

جلسهٔ خو گرفتن: همهٔ موش‌ها حداقل ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش در محیط آزمایشگاه قرار داده می‌شوند. سپس هر موش به آرامی در محفظهٔ روشن قرار داده می‌شود و بعد از ۵ ثانیه در گیوتینی باز می‌شود و به حیوان اجازه داده می‌شود وارد محفظهٔ تاریک شود. زمان تأخیر اولیه[26] یعنی زمانی که طول می‌کشد تا حیوان از محفظهٔ روشن وارد محفظهٔ تاریک شود یادداشت می‌شود. ملاک ورود حیوان به محفظهٔ تاریک وارد شدن پاهای عقبی به محفظه بوده و در این هنگام درب گیوتینی بسته می‌شود. پس از گذشت ۱۰ ثانیه حیوان به قفس خود بازگردانده می‌شود. حیواناتی که زمان تأخیر ورودی بیش از ۱۰۰ ثانیه داشته باشند از آزمایش حذف می‌شوند.

آموزش اکتساب حافظه[27]: ۳۰ دقیقه بعد موش مجدداً در محفظهٔ روشن قرار می‌گیرد و بعد از ۵ ثانیه درب گیوتینی باز می‌شود و به محض اینکه حیوان وارد محفظهٔ تاریک شد، درب گیوتینی بسته شده و از طریق میله‌های کف محفظه به حیوان شوک داده می‌شود (۵۰ هرتز، ۱ میلی‌آمپر، ۳ ثانیه) و بعد از ۲۰-۱۵ ثانیه به قفسش باز گردانده می‌شود. ۲ دقیقه بعد، بار دیگر حیوان در محفظهٔ روشن قرار داده می‌شود. اگر حیوان دوباره وارد محفظهٔ سیاه شد، مجدداً شوک می‌گیرد، اما اگر یادگیری داشت و تا دو دقیقه وارد محفظهٔ تاریک نشد، آزمون خاتمه داده می‌شود و موش به قفسش بازگردانده می‌شود.

آزمون بازیابی حافظه

۲۴ ساعت بعد از آموزش، آزمون بازیابی[28] انجام می‌شود تا حافظهٔ بلندمدت حیوان بررسی شود. در این مرحله هر حیوان در محفظهٔ روشن قرار می‌گیرد و بعد از ۲۰ ثانیه درب گیوتینی باز می‌شود و زمانی که طول می‌کشد تا حیوان وارد محفظهٔ تاریک شود (STL)[29] یادداشت می‌شود. زمانی که حیوان وارد محفظهٔ تاریک شد آزمایش خاتمه می‌یابد. در صورتی که حیوان حافظه داشته باشد و وارد محفظهٔ تاریک نشود، زمان خاتمهٔ آزمایش ۵ دقیقه بعد از قرارگیری در محفظهٔ روشن می‌باشد (۱۸، ۱۹).

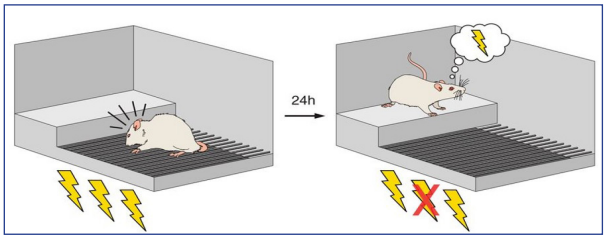
بر اساس پروتکل‌های انجام شده در تحقیقات مختلف در طراحی مراحل آزمایش تفاوت‌هایی مشاهده می‌شود. به‌عنوان مثال مرحلهٔ آموزش می‌تواند در سه جلسه در سه روز متوالی صورت گیرد. به این صورت که جهت خو گرفتن حیوان با محیط در هر یک از روزهای اول و دوم حیوان درون محفظهٔ روشن قرار داده می‌شود و بعد از ۵۰ ثانیه درب گیوتینی بین دو محفظهٔ روشن و تاریک باز می‌شود و زمانی که طول می‌کشد تا حیوان مورد آزمایش وارد محفظهٔ تاریک شود یادداشت می‌شود و شوک دادن به حیوان در روز سوم صورت می‌گیرد. بر طبق این پروتکل آزمون بازیابی حافظه ۲۴، ۳۶ و ۷۲ ساعت بعد از سومین روز آموزش انجام می‌شود (۲۰).

زمان تأخیر اولیه شاخصی از توانایی حرکتی حیوان می‌باشد. معمولاً تفاوت معنی‌داری از نظر زمان تأخیر اولیه میان گروه‌ها مشاهده نمی‌شود که این امر به مفهوم عدم تغییر توانایی حرکتی موش‌ها برای کسب اطلاعات و مهارت‌های جدید در گروه حیوانات تحت مطالعه در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد. زمان تأخیر در قدم‌گذاری حیوان به محفظهٔ تاریک در مرحلهٔ بازیابی حافظه (به خاطرآوری) به‌عنوان معیار حافظه تعیین و تحت عنوان (STL) ثبت می‌گردد. اساس کاربرد دستگاه شاتل باکس در مدل احترازی غیرفعال بر پایهٔ تنبیه استوار است. زیرا در این مدل، شوک الکتریکی به کف پای حیوان اعمال شده و لذا حیوان با این تنبیه یاد می‌گیرد که وارد اتاقک سیاه نشود (۲۱).

ب) آزمون اجتناب مهاری پایین آمدن از سکو

دستگاه مورد استفاده در این آزمون جعبه‌ای از جنس آکریلیک با ابعاد ۲۵×۲۵×۵۰ سانتی‌متر می‌باشد که کف آن با میله‌های موازی به قطر ۱ میلی‌متر از جنس استیل ضد زنگ پوشانده شده است. فاصلهٔ میله‌ها ۱ سانتی‌متر می‌باشد. در کنار جعبه سکویی به بلندی ۲/۵ و پهنای ۷/۵ سانتی‌متر در کناره جعبه قرار دارد. میله‌های کف توسط سیم‌هایی به دستگاه الکتروشوکر وصل می‌باشد (۲۲).

در این روش، بررسی حافظه در دو روز متوالی انجام می‌شود. روز اول یا روز آموزش به حیوان آموزش داده می‌شود و در روز دوم یا روز آزمون میزان حافظهٔ حیوان آموزش دیده بررسی می‌شود (تصویر ۴)-(۲۳).



تصویر ۴- آزمون اجتناب مهاری پایین آمدن از سکو (۲۳).

[25] Training
[26] Initial latency
[27] Acquisition trial
[28] Retrieval test
[29] Step-through latency

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-28]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.110]

مرحلهٔ آموزش

در روز آموزش هر حیوان به آرامی روی سکوی مکعبی دستگاه ارزیابی حافظه قرار می‌گیرد و مدت زمان توقف روی سکو (قبل از پایین آمدن) ثبت می‌شود. در صورتی که هر موش بیش از ۲۰ ثانیه روی سکو بماند آن موش از آزمون حذف می‌شود. بلافاصله بعد از پایین آمدن موش از مکعب چوبی و قرار گرفتن چهار پا بر روی میله‌های فولادی، شوک الکتریکی (۲ ثانیه، با شدت ۰/۵ میلی‌آمپر) به حیوان داده می‌شود.

مرحلهٔ آزمون یا بررسی حافظه

جلسهٔ آزمون جهت بررسی حافظهٔ کوتاه‌مدت ۱ ساعت بعد و برای بررسی حافظهٔ بلندمدت ۲۴ ساعت بعد از جلسهٔ آموزش، انجام می‌شود (۲۲). در این مرحله حیوانات مورد آزمایش بر روی سکوی دستگاه قرار داده می‌شوند اما هیچ شوکی دریافت نمی‌کنند. در صورتی که حیوان اختلال حافظه داشته باشد بعد از مدتی از سکو پایین می‌آید. مدت زمان توقف حیوان بر روی سکو در روز آزمون به‌عنوان معیار حافظه اندازه‌گیری می‌شود. حداکثر زمان برای توقف موش روی سکو ۱۸۰ ثانیه است که به‌عنوان حافظهٔ کامل در نظر گرفته می‌شود (۲۴).

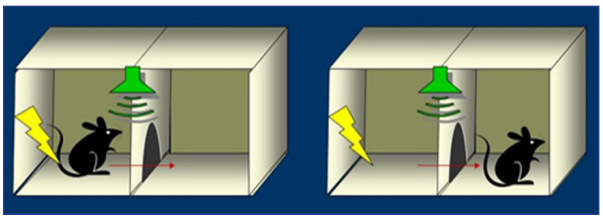
با مروری بر مطالعاتی که از آزمون اجتناب مهاری پایین آمدن از سکو جهت ارزیابی حافظه و یادگیری استفاده کرده‌اند نکتهٔ قابل توجه به‌کارگیری شدت جریان‌های الکتریکی متفاوت در رنجی از ۰/۳ تا ۳ میلی‌آمپر (طبق طراحی آزمایش) می‌باشد و شدت محرک به کار گرفته شده در تأخیر از پایین آمدن از سکو در جلسهٔ آزمون (۲۴ ساعت بعد از جلسهٔ آموزش) منعکس می‌شود. محققین نشان داده‌اند برای موش‌های صحرایی ویستار نر (حدود ۳-۲ ماهه با وزن ۲۲۰ تا ۲۶۰ گرم) برای شدت تحریک ۰/۳ تا ۰/۵ میلی‌آمپر به مدت ۲ ثانیه، تأخیر برای پایین آمدن از سکو حدود ۵۰ ثانیه و با به کاربردن تحریک ۰/۸ میلی‌آمپر تأخیر پایین آمدن ۱۸۰ ثانیه و برای ۱ میلی‌آمپر حدود ۶۰۰ ثانیه می‌باشد (۲۵).

علایم ظاهری گرفتن شوک الکتریکی، بسته به شدت شوک الکتریکی و میزان حساسیت حیوان، ممکن است به صورت سیخ شدن موها، خمیدگی پشت، برآمدگی کرهٔ چشم و یا حتی از جا پریدن باشد. باید از دادن شوک شدید که موجب یخ زدگی حیوان در جا شود اجتناب شود.

آزمون اجتنابی فعال

این آزمون نیز جهت ارزیابی حافظهٔ مفهومی ارتباطی کاربردی دارد. در آزمون اجتناب فعال حیوانات یاد می‌گیرند که به دنبال یک محرک شرطی (CS)[30] (صدا یا نور)، یک محرک دردزا را پیش‌بینی کرده و برای اجتناب از آن در مهلت زمانی مشخص تغییر موقعیت دهند و به طرف دیگر شاتل باکس حرکت کنند، یعنی حیوانات یاد می‌گیرد که بین محرک شرطی و محرک دردزا ارتباط برقرار کنند (۲۶).

دستگاه شاتل باکس در این آزمون جعبه‌ای با ابعاد تقریبی ۳۰×۴۰×۶۰ سانتی‌متر می‌باشدکه دارای دو محفظه است. کف هر دو محفظه با میله‌های موازی از استیل ضد زنگ پوشانده شده است. شبکهٔ کف در وسط توسط یک مانع آکریلیک به ارتفاع ۱ سانتی‌متر به دو قسمت مجزا تقسیم می‌شود به صورتی که جهت اعمال شوک می‌توان میله‌های کف هر محفظه را به طور جداگانه برق‌دار کرد. در صورتی که محرک شرطی نور باشد، در بالای هر محفظه یک منبع نور و در صورتی که محرک شرطی صدا باشد، در بالای دیواره بین دو محفظه یک بلندگوی کوچک نصب می‌شود (تصویر ۵)-(۲۷).



تصویر ۵- آزمون اجتنابی فعال (۲۷).

آزمون اجتنابی فعال شامل دو مرحله می‌باشد. مرحلهٔ اول، جلسهٔ آشنایی با محیط[31] است. در این جلسه حیوان در یکی از دو محفظه قرار داده می‌شود و به او اجازه داده می‌شود که به مدت ۱۰ تا ۱۵دقیقه در هر دو محفظه رفت و آمد کند تا کاملاً با محیط آشنا شود.

مرحلهٔ دوم، جلسهٔ آزمون می‌باشد. موش در یکی از دو محفظه قرار داده می‌شود و به او اجازه داده می‌شود به مدت ۱ دقیقه آزادانه در محفظه‌ها گردش کند. در این هنگام چراغ هر دو محفظه روشن است. بعد از ۱ دقیقه چراغ محفظه‌ای که موش در آن قرار دارد خاموش می‌شود (در این آزمون محرک شرطی نور است) و ۵ ثانیه بعد یک شوک پایی (۰/۵ میلی‌آمپر) اعمال می‌شود و زمانی‌که حیوان به طرف دیگر شاتل باکس حرکت کرد شوک قطع می‌شود. مراحل گفته شده حدود ۶ روز بین ۳۰ تا ۵۰ بار در روز با فاصلهٔ ۲۰ تا ۶۰ ثانیه تکرار می‌شود. به مرور حیوان یاد می‌گیرد که بین خاموش شدن چراغ و شوک گرفتن رابطه برقرار کند و به محض خاموش شدن چراغ جهت اجتناب از شوک گرفتن به سمت دیگر حرکت کند.

ممکن است محرک شرطی صدا باشد. در این حالت صدایی به مدت ۵ ثانیه پخش می‌شود (با شدت ۷۰ دسی‌بل و فرکانس ۶۷۰ هرتز) و بلافاصله بعد از قطع

[30] Conditioned stimulus
[31] Habituation

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-28]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.110]

صدا یک شوک پایی (۰/۴ میلی‌آمپر) به حیوان اعمال می‌شود (۲۸).

اگر موش در زمانی‌که محرک شرطی (نور یا صدا) وجود دارد به سمت دیگر حرکت کند این مسئله به‌عنوان اجتناب فعال ثبت می‌شود، اما اگر در حالی که هم محرک شرطی وجود دارد و هم شوک پایی به طرف دیگر حرکت کند این پاسخ، پاسخ فرار در نظر گرفته می‌شود. تفاوت در پاسخ‌های اجتنابی بین جلسات آموزش و آزمون اندازهٔ ماندگاری حافظه را نشان می‌دهد. وقتی که بین جلسات آموزش و آزمون هیچ اختلاف معنی‌داری در تعداد پاسخ‌های اجتنابی وجود نداشته باشد فراموشی قوی در نظر گرفته می‌شود اما اگر تعداد این پاسخ‌ها به طور قابل توجهی کمتر از گروه کنترل اما بیشتر از جلسهٔ آموزش است فراموشی جزئی تلقی شده و بیانگر این است که حیوان دچار اختلال حافظه شده است.

بهتر است شاتل باکس یک دستگاه تمام اتوماتیک باشد و به طور خودکار تعداد کل عبورها، تعداد فرارها و تعداد خطاها را ثبت کند. معمولاً، حیوانات در ابتدا بیشتر دچار اشتباه می‌شوند و سپس عملکردشان رو به بهبودی می‌گذارد. یادگیری در جلسهٔ آزمون با تعداد خطاهای کم خود را نشان می‌دهد (۱۵).

شاتل باکسی که در آزمون اجتنابی فعال استفاده می‌شود شاتل باکس دو طرفه نیز نامیده می‌شود چرا که در آن مهم نیست که حیوان در کدام طرف از دستگاه قرار گرفته است، وقتی که صدا شروع می‌شود یا نور خاموش می‌شود، حیوان باید به سمت دیگر حرکت کند و هیچ کدام از دو مسیر نسبت به دیگری ارجحیت ندارند.

آزمون ماز آبی موریس

ماز آبی موریس یکی از معمول‌ترین آزمون‌ها در علوم اعصاب شناختی است که در سال ۱۹۸۲ توسط موریس و همکارانش ابداع شد و به‌منظور ارزیابی حافظه و یادگیری فضایی در جوندگان انجام می‌شود (۲۹). این آزمون اثرات بهبودبخشی حافظه و یا فراموشی‌آور داروها و نیز اثرات دستکاری‌های ژنتیکی وابسته به عملکرد هیپوکامپ را به خوبی نشان می‌دهد. در این آزمون حیوان را در یک حوضچهٔ آب قرار می‌دهند و او می‌بایست با استفاده از نشانه‌ها و علایم بینایی که در فضای بیرون ماز قرار دارند محل سکویی را که درست در زیر سطح آب مخفی شده به یاد بیاورد.

ماز آبی موریس یک مخزن فلزی حلقوی با دیوارهٔ سیاه رنگ به قطر ۲۰۰-۱۲۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۶۰-۵۰ سانتی‌متر است که با آبی به عمق ۳۰-۲۵ سانتی‌متر پر شده است. دمای بهینهٔ آب ۲±۲۵ درجهٔ سانتی‌گراد می‌باشد.

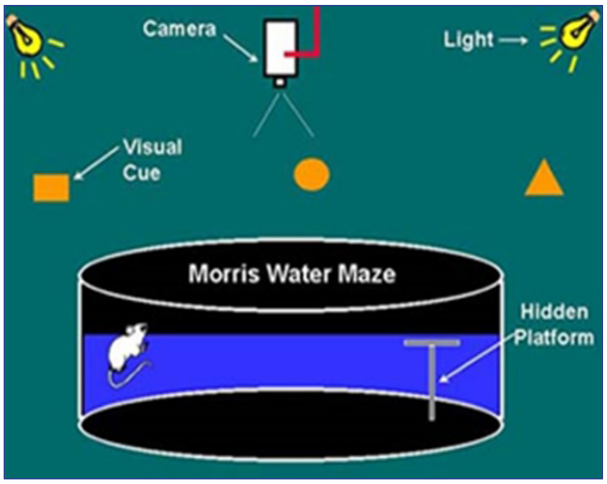
یک سکوی فلزی تیره با قطر ۱۰یا ۱۱ سانتی‌متر در فاصلهٔ ۱ تا ۵ سانتی‌متر زیر سطح آب در مرکز یکی از چهار ربع شمال شرقی، جنوب شرقی، شمال غربی یا جنوب غربی قرار داده می‌شود. نکتهٔ مهم در مورد سکو این است که برای حیوان غیرقابل رویت باشد بنابراین جنس آن می‌تواند پلگسی گلاس هم باشد. این سکو فقط وسیله‌ای برای فرار حیوان از آب می‌باشد. لازم است دیوارهای اطراف ماز دارای اجسام و علایم و نشانه‌هایی از قبیل پوستر و قفسه و پنجره و ..... باشد که موش بتواند به کمک آن‌ها محل سکو را در آب پیدا کند (۳۰).

حرکت و رفتار حیوان به وسیلهٔ یک دوربین تلویزیونی مادون قرمز که در ارتفاع دو متری بالای ناحیهٔ مرکزی مخزن قرارگرفته ردیابی و کنترل می‌شود. سیگنال تلویزیونی دیجیتال وارد سیستم کامپیوتری که با آن در ارتباط است شده و کوچک‌ترین حرکات حیوان با کمک نرم‌افزاری که به همین منظور تعبیه شده ذخیره و آنالیز می‌گردد. از این رو، امکان ثبت دقیق مسیر شنای موش در هر بار آموزش فراهم می‌شود و از روی آن چندین متغیر اندازه‌گیری می‌شود از جمله: مدتی که طول می‌کشد تا حیوان سکوی پلکسی گلاس را پیدا کند، طول مسافت کل مسیر شنای موش در هر بار آموزش، درصد زمانی که حیوان در هر ربع مخزن می‌گذراند و سرعت حرکت موش (۳۱). نور اتاق باید طوری تنظیم شود که از بازتاب‌های مزاحم ضبط ویدیویی یا به دست آوردن داده‌های خودکار جلوگیری کند (تصویر ۶)-(۳۲).

روش انجام آزمون ماز آبی موریس

عادت کردن: به‌منظور عادت کردن به ماز، ۳ ساعت قبل از آموزش موش‌ها به مدت سه دقیقه در مخزن فاقد سکوی پلکسی گلاس قرار داده می‌شوند تا مقداری شنا کنند.

آموزش: در این مرحله، موش‌ها روزانه ۳ تا ۸ بار به مدت ۲تا ۵ روز جهت یافتن سکویی که در وسط یکی



تصویر ۶- ماز آبی موریس (۳۲).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-28]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.110]

از ربع‌های مخزن قرار دارد (مثلاً ربع جنوب غربی) تحت آموزش قرار می‌گیرند. در هر بار آموزش موش به طور تصادفی از یکی از هشت نقطهٔ ژئوگرافیک مخزن (شمال، جنوب، شرق، غرب، شمال غربی، شمال شرقی، جنوب غربی، جنوب شرقی) به داخل آب رها می‌شود .لازم است حیوان به آرامی از ناحیهٔ دم درون آب قرار داده شود تا دچار استرس نشود. موش شنا می‌کند تا سکوی پلکسی گلاس زیر آب را پیدا کرده و روی آن قرار گیرد. پس از پیدا کردن سکو به موش اجازه داده می‌شود به مدت ۳۰ ثانیه روی آن باقی بماند. در صورتی که موش قادر به پیدا کردن سکو در مدت ۶۰ ثانیه نباشد با دست به طرف آن هدایت می‌شود. برای ایجاد یک ماندگاری حافظهٔ خوب، توصیه می‌شود فاصلهٔ بین آزمایش‌ها بین حداقل ۱۰ دقیقه تا حداکثر ۲۰ دقیقه باشد. مدت زمان پیدا کردن سکو و مسافت کل طی شده و درصد زمانی که حیوان در هر ربع مخزن گذرانده و سرعت حرکت موش در هر بار آموزش با کمک نرم‌افزار اندازه‌گیری می‌شود. پس از هر بار آموزش حیوان از حوضچه خارج و با حوله خشک شده و به قفس خود بازگردانده می‌شود (۳۳).

آزمون به خاطر آوری

یک روز بعد از آخرین آموزش، حافظهٔ فضایی حیوانات مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در این مرحله موش‌ها در یک آزمون ۶۰ ثانیه‌ای که در طی آن سکو از داخل آب برداشته شده مورد ارزیابی قرار می‌گیرند (۳۴). در آزمون به خاطر آوری[32] مدت زمان طی شده در محل هدف (محلی که قبلاً سکو قرار داشته) مدت زمان طی شده در حاشیهٔ ماز، مدت زمان طی شده در سایر نواحی، درصد زمانی که حیوان در هر ربع مخزن گذرانده، مدت زمانی که طول کشیده تا موش برای اولین بار از سکو عبور کند، سرعت شنا کردن، مسافت کل طی شده، تعداد دفعاتی که موش از محل قبلی سکو عبور کرده است و زمان گذرانده شده در یک ناحیه با شعاع ۲۰ سانتی‌متر در ربع هدف اندازه‌گیری می‌شود. برای نتیجه‌گیری میانگین هر یک از پارامترهای ذکر شده، بین گروه‌های مورد درمان و گروه کنترل مقایسه و با روش‌های آماری تجزیه و تحلیل می‌شود (۳۷-۳۵).

آزمون ماز شعاعی ۸ بازویی

ماز شعاعی ۸ بازویی در سال ۱۹۷۶ توسط التون[33] و ساموئلسون[34] جهت سنجش حافظه و یادگیری فضایی در موش‌های صحرایی طراحی شد (۳۸). دستگاه ماز شعاعی ۸ بازویی (تصویر ۷)-(۳۹) دارای یک میدان مرکزی ۸ ضلعی با هشت بازو می‌باشد که به طور شعاعی از آن خارج می‌شوند. دستگاه ماز شعاعی ۸ بازویی حدود ۶۰ تا ۱۰۰ سانتی‌متر بالاتر از سطح زمین قرار دارد و ممکن است از چوب یا پلاستیک ساخته شده باشد. بهتر است رنگ ماز تیره باشد چرا که جوندگان فوتوفوبیک هستند، همچنین کنتراست رنگ دستگاه و این حیوانات که سفید رنگ هستند برای ضبط ویدئویی و ردیابی اتوماتیک مفید خواهند بود. بازوها ابعاد ۶۰ تا ۸۰ سانتی‌متر طول و ۱۰ الی ۱۵ سانتی‌متر عرض دارند و ارتفاع دیوارها می‌تواند از ۲ تا ۳۰ سانتی‌متر باشد. در انتهای هر بازو محلی برای قرار دادن غذا تعبیه شده است به گونه‌ای که محتویات غذا از سکوی مرکزی قابل مشاهده نمی‌باشد. نوع طراحی ماز شعاعی تضمین می‌کند که حیوان پس از بررسی مواد غذایی در پایان هر بازو مجبور است که قبل از انتخاب هر بازوی دیگری به سکوی مرکزی برگردد. لازم است بر روی دیوارهای اطراف ماز نشانه‌های بینایی همچون پنجره، پوستر و یا علایم طراحی شده توسط محقق وجود داشته باشد (۴۰، ۸).



تصویر ۷- ماز شعاعی ۸ بازویی (۳۹).

روش انجام آزمون

مرحلهٔ آشنایی با ماز: در نوع استاندارد آزمون ابتدا حیوان به مدت سه روز با محیط آشنایی داده می‌شود. به این منظور موش در قسمت مرکزی ماز قرار داده می‌شود و اجازه داده می‌شود به مدت ۱۵ دقیقه ماز را جستجو کند. در روز اول و دوم غذا در بازوها پخش شده است. در روز سوم غذا به نصف تقلیل داده می‌شود و فقط در ظرف تعبیه شده در انتهای بازو قرار داده می‌شود. وقتی هر ۸ بازو توسط موش جستجو شد جلسه خاتمه داده می‌شود.

آموزش: مرحلهٔ آموزش در ۵ تا ۸ روز متوالی روزی یک یا دو بار صورت می‌گیرد. در انتهای هر بازو غذا گذاشته می‌شود (به صورتی که قابل رؤیت نباشد) و به حیوان اجازه داده می‌شود آزادانه ماز را جستجو کند. زمان پایان هر جلسه یا زمانی که حیوان به هر ۸ بازو وارد شده باشد در نظر گرفته می‌شود و یا ۱۰ دقیقه بعد از آغاز آزمون. وارد شدن به هر بازو هنگامی در نظر گرفته می‌شود که دو پای عقبی و قاعدهٔ دم

[32] Probe trial
[33] Olton
[34] Samuelson

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-28]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.110]

وارد بازو شده باشد. راهبرد بهینه در یک رادیال ماز این است که هر بازو فقط یک بار توسط حیوان بررسی شود. همهٔ حرکات حیوان برای آنالیزهای بعدی دقیقاً ثبت می‌شود. برای پیشگیری از استفادهٔ حیوان از نشانه‌های بویایی، کف دستگاه قبل از قرار دادن هر حیوان در آن کاملاً تمیز می‌شود. متغیرهایی که معمولاً برای آنالیز عملکرد حیوان استفاده می‌شوند عبارتند از: تعداد خطاها در هر جلسه (دوباره وارد شدن حیوان به بازوهایی که قبلاً آن‌ها را بررسی کرده است خطا در نظر گرفته می‌شود)، تعداد انتخاب‌های درست در اولین ورود به ۸ بازو در هر جلسه، محل اولین خطا در هر جلسه، تعداد ورود به بازوهای مجاور در هر جلسه و زمانی که طول می‌کشد حیوان هر بازو را بررسی کند (زمان کلی یک جلسه کامل تقسیم بر تعداد کل ورود به بازوها)-(۴۲، ۴۱).

در آزمون ماز شعاعی دو نوع حافظه ارزیابی می‌شود، حافظهٔ مرجع و حافظهٔ کاری. وقتی هدف آزمون ارزیابی حافظهٔ کاری است در همهٔ بازوها غذا (پاداش) گذاشته می‌شود و حیوان باید هر بازو را فقط یک بار جستجو کند. در هر جلسه آموزش ارزیابی حافظهٔ کاری نیاز به این دارد که حیوان به خاطر آورد در کدام بازوها قبلاً غذا بوده است. دیدن بیش از یکبار هر بازو به‌عنوان اختلال حافظهٔ کاری در نظر گرفته می‌شود (۴۳). اما هنگامی که آزمون ماز شعاعی برای سنجش حافظهٔ مرجع به‌کار می‌رود، فقط در بعضی بازوها غذا گذاشته می‌شود و حیوان باید فقط به بازوهایی که حاوی غذا هستند وارد شود. ورود به بازوهایی که فاقد غذا هستند به‌عنوان اختلال حافظهٔ مرجع در نظرگرفته می‌شود (۴۴).

شواهد زیادی وجود دارد که توجه کردن به نشانه‌های بینایی که در بیرون دستگاه هستند یکی از عواملی است که حیوان برای اجتناب از دوباره وارد شدن به یک بازو استفاده می‌کند (۴۵).

از سال ۱۹۷۶ تاکنون بر اساس اهداف اختصاصی مطالعات صورت گرفته در زمینهٔ حافظه و یادگیری تغییراتی در طراحی ماز اولیه داده شده است و نسخه‌های گوناگون ماز شعاعی طراحی شده است. به‌عنوان مثال از مازهای شعاعی با بازوهای بیشتر و یا بازوهای دریچه‌دار استفاده شده است. همچنین علی‌رغم این واقعیت که آزمون ماز شعاعی بیشتر برای موش‌های صحرایی توسعه یافته، استفاده از این آزمون در آزمایشات تجربی سایر گونه‌های جانوری نیز به‌کار برده شده و طبیعتاً بر اساس تغییرات صورت گرفته روش اجرای این آزمون گوناگونی زیادی یافته که پرداختن به آن‌ها در این مختصر مقدور نمی‌باشد. با این وجود ماز شعاعی ۸ بازویی پرکاربردترین ماز شعاعی می‌باشد.

[38] Attention
[39] Habituation

آزمون تشخیص شئ جدید

در سال ۱۹۵۰ محققی به نام برلین[35] گزارش کرد که موش‌های صحرایی تمایل دارند زمان بیشتری را به بررسی و اکتشاف یک شئ جدید اختصاص دهند تا بررسی شیئی که قبلاً با آن آشنایی داشته‌اند. تا سال‌ها در آزمایشات تجربی به این یافتهٔ برلین توجه چندانی نشد تا اینکه در سال ۱۹۸۸ اناسر[36] و دلاکور[37] دوباره این یافته را به صورت روشی برای مطالعهٔ نوروبیولوژیکی حافظه به جامعهٔ علمی معرفی کردند (۴۶).

آزمون تشخیص شئ جدید یک ارزیابی سادهٔ حافظه است که در آن نیازی به هیچ انگیزهٔ خارجی، پاداش یا تنبیه نمی‌باشد و تنها بر رفتار ذاتی جستجوگری جوندگان تکیه دارد. هر چند این آزمون مدل پرکاربردی برای بررسی تغییرات حافظهٔ شناختی می‌باشد، اما کاربرد آن به این زمینهٔ تحقیقی محدود نمی‌شود و در مطالعات مربوط به ارزیابی حافظهٔ کاری، تأثیر نواحی مختلف مغز در پردازش فرایند شناخت، افسردگی و فرایند توجه کردن[38] نیز کاربرد دارد و برای ارزیابی اثرات درمان‌های مختلف فارماکولوژیکی و آسیب‌های مغزی استفاده می‌شود (۴۸، ۴۷).

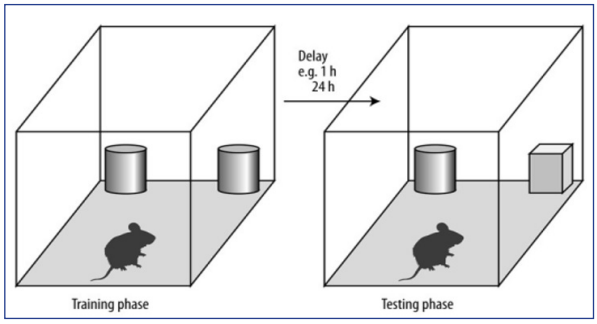
وسیلهٔ مورد نیاز برای انجام آزمون، اطاقک رو بازی است که برای مشاهدهٔ بهتر رفتار موش یک دیوارهٔ آن می‌تواند شیشه‌ای باشد. در بسیاری تجربیات برای سهولت و دقت مشاهدات دوربینی مرتبط به کامپیوتر در بالای اطاقک تعبیه شده و رفتار حیوان توسط نرم‌افزار مربوطه آنالیز می‌شود. اطاقکی که در طراحی اولیهٔ آزمون توسط اناسر و دلاکور استفاده شد از جنس چوب بوده و ۶۵ سانتی‌متر طول، ۴۵ سانتی‌متر عرض و ۴۵ سانتی‌متر ارتفاع داشت (۴۶). در طول زمان از آزمایشی به آزمایش دیگر جنس اطاقک و اندازه‌های آن متفاوت شد. اطاقک‌های استفاده شده به اشکال مربع، مستطیل و در موارد بسیار کمی به شکل دایره (۴۹) بوده و از جنس پلی‌اتیلن، فلز و چوب روکش‌دار و یا رنگ شده می‌باشد. نکتهٔ مهم در مورد جنس اطاقک این است که قابل تمیز کردن باشد. اشیاء مورد استفاده نیز از جنس شیشه، چوب و پلاستیک بوده و تعداد، شکل، رنگ، بافت و سایز آن‌ها از آزمایشی به آزمایش دیگر متفاوت می‌باشد. نکتهٔ مهم این است که شئ توسط حیوان قابل حمل نباشد (تصویر ۸)-(۵۰).

روش انجام آزمون

آزمون شامل سه مرحله است و لازم است در محیطی آرام، فاقد سر و صدا و با مقدار نور ثابت انجام گیرد. در مرحلهٔ اول که برای آشنایی حیوان با محیط می‌باشد[39]، حیوان در اطاقک آزمون قرار داده می‌شود و به او اجازه

[35] Berlyne
[36] Ennaceur
[37] Delacour

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-28]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.110]



تصویر ۸- آزمون تشخیص شئ جدید (۵۰).

داده می‌شود به مدت ۵ دقیقه آزادانه محوطهٔ آن را بررسی کند. در این مرحله هیچ شیئی در اطاقک قرار داده نمی‌شود. بعد از مدتی جستجو حیوان به قفسش برگردانده می‌شود.

مرحلهٔ دوم، آموزش[40] می‌باشد. در این مرحله دو شئ کاملاً یکسان از نظر خصوصیات ظاهری (جنس و شکل و رنگ و بافت) در گوشه‌های مخالف و قرینهٔ اطاقک به فاصلهٔ ۱۰ سانتی‌متر از دیوار قرار داده می‌شود. برای پیشگیری از ایجاد اجبار به جستجوگری حیوان در کنار دیوار سمت مقابل اشیاء به صورتی که پشت به آن‌ها باشد در اطاقک قرار داده می‌شود و مدتی به او فرصت داده می‌شود به بررسی اشیاء بپردازد. بعد از مدتی موش به قفسش برگردانده می‌شود.

در مرحلهٔ سوم که آزمون حافظهٔ حیوان است یکی از اشیائی که در اطاقک بود با یک شئ جدید که دارای خصوصیات ظاهری متفاوت می‌باشد تعویض شده و موش دوباره به اطاقک بازگردانده می‌شود. در بین مراحل مختف آزمون اطاقک نباید تمیز شود تا حیوان بتواند از محرک‌های بویایی نیز برای تشخیص اشیاء استفاده کند.

آزمون شناخت شئ جدید توسط اختلاف زمانی بررسی شئ جدید با شیئی که قبلاً با آن آشنایی داشته ارزیابی می‌شود. موش‌های نرمال در چند دقیقهٔ اول مرحلهٔ آزمون زمان بیشتری را با شئ جدید می‌گذرانند. از جمله متغیرهایی که برای نتیجه‌گیری از آزمون در نظر گرفته می‌شوند عبارتند از: زمان گذرانده شده توسط حیوان برای اکتشاف و بررسی هر شئ در طی مرحلهٔ آموزش، کل زمان گذرانده شده توسط حیوان برای بررسی اشیاء هم در مرحلهٔ آموزش و هم در مرحلهٔ آزمون، شاخص فرق‌گذاری یعنی اختلاف زمانی بین زمان گذرانده شده برای بررسی شئ جدید و شئ قدیمی در مرحلهٔ آزمون.

زمان هر یک از سه مرحلهٔ آشنایی، آموزش و آزمون و همچنین فاصلهٔ زمانی بین هر یک از مراحل با مرحلهٔ بعد در مطالعات تجربی صورت گرفته با توجه به هدف مورد مطالعه تفاوت‌های زیادی نشان می‌دهد. در یک جمع‌بندی کلی از مطالعات صورت گرفته می‌توان گفت مرحلهٔ اول (آشنایی) در یک روز حدود ۳ تا ۵ دقیقه انجام می‌شود. مرحلهٔ آموزش می‌تواند در یک روز و یا بین ۲ تا ۵ روز متوالی هر روز حدود ۳ تا ۱۰ دقیقه صورت گیرد. در مطالعات مختلف با توجه به نوع حافظهٔ تحت بررسی فاصلهٔ مرحلهٔ آموزش و آزمون از ۱۰ ثانیه تا ۲۴ ساعت متغیر است. آزمون می‌تواند در یک روز به مدت ۳ تا ۱۵ دقیقه و یا در روزهای متوالی (۲ تا ۶ روز) هر روز تقریباً به مدت ۵ دقیقه صورت گیرد (۵۱، ۵۲).

نتیجه‌گیری

اختلالات حافظه پیامد بسیاری از بیماری‌های دستگاه عصبی از جمله آلزایمر، پارکینسون، ضربه به سر و صرع می‌باشد (۵۳) و این امر سبب ناتوانی فرد در انجام کارهای روزمره و اجتماعی می‌گردد. تحقیق و پژوهش بر روی مکانیسم‌های دخیل در ثبت و بازیابی اطلاعات در مغز می‌تواند به یافتن راهکارهای درمانی مؤثر کمک شایانی نماید. مدل‌های حیوانی برای پی بردن به شالوده‌های فیزیولوژیکی و روانی بسیاری بیماری‌ها مفید هستند. به‌عنوان مثال در زمینهٔ حافظه و یادگیری مدل‌های حیوانی ابزاری مفید در شکل‌دهی یافته‌های ما از چگونگی پردازش اطلاعات توسط مغز طبیعی و آسیب دیده می‌باشند. برای مطالعهٔ اثربخشی درمان‌های‌جدید بیماری‌ها بر روی مدل‌های جانوری تحقیقات جاری آزمون‌های رفتاری را با آنالیزهای مولکولی همراه کرده‌اند. آزمون‌های رفتاری که توانایی شناخت محرکی که از قبل وجود داشته را ارزیابی می‌کنند، هستهٔ اصلی آزمون‌های حیوانی اختلالات حافظهٔ انسان را تشکیل می‌دهند (۵۴). مروری بر مطالعات گذشته نشان می‌دهد از پرکاربردترین این آزمون‌ها مازها می‌باشند.

لااقل از اوایل قرن بیستم هزاران مطالعهٔ تجربی در مورد چگونگی رفتار موش‌های صحرایی در مازهای مختلف، از ماز T شکل و Y شکل گرفته تا مازهای شعاعی و ماز آبی، صورت گرفته است. مطالعات حیوانی با استفاده از مازها نقش مهمی در آشکار کردن اصول کلی یادگیری داشته است که این اصول می‌توانند برای بسیاری گونه‌ها از جمله انسان به‌کار گرفته شود. موش‌های صحرایی در پیمودن مازها استعداد ویژه‌ای دارند که به سیر تکاملی آن‌ها بر می‌گردد. موش‌های صحرایی جوندگان نقب‌زن کوچکی هستند که هزاران سال را صرف حفر کردن و پیدا کردن راه خود درون تونل‌های زیر زمینی کرده‌اند، بنابراین جای تعجب نیست که در پیمودن ماز مهارت داشته باشند.

ساده بودن نسبی مازها بدون شک یکی از دلائل ادامهٔ موفقیت استفاده از آن‌ها است. مازها دستگاه‌هایی ارزان هستند، به سادگی برپا[41] و تنظیم می‌شوند و به راحتی

[40] Trial
[41] Set up

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-28]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.110]

می‌توان آن‌ها را جمع کرد و برای آزمایشات بعدی ذخیره نمود (۸).

یکی از ساده‌ترین روش‌ها برای مطالعهٔ حافظه و یادگیری فضایی رفتار تناوب خود به خودی است. به طور کلی این نوع رفتار به عنوان پارامتری از رفتار جستجوگری در محیط‌های جدید در نظر گرفته می‌شود. بر طبق بعضی گزارشات رفتار تناوبی از روز سی‌ام بعد از تولد وجود دارد و در موش‌های پیر به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد (۵۵). آزمون رفتار تناوبی خود به خودی در ماز Y شکل انجام می‌شود و در آن به حیوان اجازه داده می‌شود آزادانه بازوهای ماز را جستجو کند. تعداد و ترتیب بازدید از بازوها ثبت می‌شود. قاعدهٔ تناوب بر پایهٔ این حقیقت است که حیوان تحت آزمایش ترجیح می‌دهد بازویی را که اخیراً کمتر وارد آن شده بازدید کند (۵۶).

از مزیت‌های ماز Y شکل ساده بودن دستگاه و مفید بودن آن برای ارزیابی حافظهٔ کاری فضایی است. دستگاهی است که به راحتی درست می‌شود و به سیستم ویدئویی ضبط خودکار نیاز ندارد. نقطه ضعف عمدهٔ آزمون رفتار تناوبی خود به خودی محدود بودن گزینه‌های انتخابی برای حیوان است که به موجب آن درصد موفقیت حیوان به طور کاذب افزایش می‌یابد و نیز ممکن است احتمال استفاده از راهبردهای جایگزین مثل استفاده از نشانه‌های بویایی (به جای استفاده از نشانه‌های فضایی –بینایی) را به حیوان بدهد (۵۷). این مشکل در ماز آبی برطرف شده است. در مقایسهٔ میان مازهای مختلف عنوان شده است که یک مزیت ماز آبی بر دیگر مازها، کاهش احتمال تداخلات شنوایی و بویایی (که موش‌های صحرایی را قادر خواهند کرد یک راهبرد جهت‌یابی غیرفضایی را برای یافتن مسیر در ماز به‌کارگیرند) می‌باشد. با این وجود برخی محققین عنوان کرده‌اند تحت شرایط ویژه‌ای حتی در ماز آبی نیز موش‌های صحرایی می‌توانند از علایم بویایی برای یافتن هدف استفاده کنند (۵۸). در این ماز یادگیری حیوانات سریع و آسان است. از سوی دیگر مشکلات انگیزشی در انجام آزمون اختلال ایجاد نمی‌کند. به‌عنوان مثال حیواناتی که همکاری نمی‌کنند و یا حیوانات پیر به راحتی آزمون می‌شوند. با وجود این مزایا استفاده از ماز آبی مشکلات و کاستی‌هایی نیز دارد. یکی از مهم‌ترین معایب این آزمون که در چندین مقاله به آن اشاره شده این است که حیوانات در محیطی قرار داده می‌شوند که هیچ راه فراری ندارند و غوطه‌وری حیوانات در آب و احساس گیر افتادن در آن ممکن است استرس قابل توجهی در مراحل اولیهٔ آزمون ایجاد کند. اگرچه برخی محققین معتقدند که استفاده از آب با دمای مناسب می‌تواند از میزان استرس بکاهد، اما به هر حال تغییرات هورمونی متعاقب آن ممکن است با فرایند اکتساب تداخل داشته باشد. برای کاهش چنین تداخلاتی به‌کارگیری یک مرحلهٔ انطباق کوتاه برای عادت دادن حیوان به غوطه‌وری در آب توصیه شده است (۵۹، ۶۰). از معایب دیگر ماز آبی این است که در این ماز حافظهٔ کاری به صورت مستقل آزمون نمی‌شود. به‌علاوه می‌دانیم تفاوت تأخیر در یافتن سکو توسط حیوانات محصول فعالیت حرکتی و یادگیری است اما در ماز آبی امکان جدا کردن یکی از دیگری وجود ندارد. اگر گروه مورد آزمون اختلال حرکتی نشان دهند امکان ندارد که به صورت جداگانه بتوان اختلالات یادگیری را ارزیابی نمود. اما این مشکل در ماز شعاعی ۸ بازویی وجود ندارد. در ماز شعاعی افتراق بین اختلال حرکتی و اختلال یادگیری امکان‌پذیر است؛ حتی اگر حیوانات نقص حرکتی داشته باشند هنوز می‌توانند بر اساس حافظه و یادگیری که داشته‌اند یک بازو را انتخاب کنند. مزیت دیگر ماز شعاعی ۸ بازویی این است که انواع حافظه (حافظهٔ کاری، حافظهٔ بلندمدت، حافظهٔ حرکتی) با این روش آزمون می‌شود. اما برای این ماز نیز معایبی بر شمرده شده است از جمله اینکه در این ماز حیوانات باید به خوبی مدیریت شوند و انگیزه داده شوند تا کار را انجام دهند. در مازهای شعاعی آموزش حیوانات زمان بیشتری نسبت به ماز آبی نیاز دارد. از طرفی حیوانات باید تا حدودی از غذا محروم شوند تا برای جستجوی غذا در بازوهای ماز انگیزه داشته باشند و این مسئله ممکن است در بعضی موارد مشکل‌ساز باشد مثلاً در مورد حیوانات پیر که به غذای زیاد نیاز دارند (۳۰، ۶۱).

آزمون زمینه باز و آزمون شناسایی اجسام جدید رفتار حیوان را وقتی در معرض یک محیط و یا یک شئ جدید قرار می‌گیرند ارزیابی می‌کنند. الویت حیوان برای بررسی یک شئ جدید به معنی وجود داشتن حافظه‌ای از شئ آشنا در حافظهٔ حیوان می‌باشد. آزمون تشخیص شئ جدید به طور ویژه‌ای برای محققین جذاب است زیرا به انگیزهٔ خارجی، پاداش و یا تنبیه نیاز ندارد و فقط یک جلسه خو گیری و جلسهٔ آموزش نیاز می‌باشد و در مدت زمان کوتاهی انجام می‌شود. در این آزمون فقط بعد از یک جلسه آموزش می‌توان حافظهٔ شناختی حیوان را ارزیابی کرد (۵۱).

یادگیری اجتنابی محصول رفتار یک روش آموزش با ابزار است که در آن حیوان یاد می‌گیرد از یک واقعهٔ بد قابل پیش‌بینی (معمولاً شوک الکتریکی) اجتناب کند. آزمون اجتنابی به دو روش انجام می‌شود: فعال و غیرفعال. هر دو آزمون به طور وسیعی برای ارزیابی اختلالات یادگیری تولید شده به وسیلهٔ صدمات، داروها و دستکاری‌های رفتاری به‌کار می‌رود. هر دو روش مبتنی بر یادگیری ارتباطی بین یک استیمولوس دردناک (شوک الکتریکی) و رفتار ویژه (ورود به محفظهٔ دیگر) می‌باشد. در آزمون اجتنابی غیرفعال تأخیر ورود وابسته به آن خواهد بود که حیوان چقدر خوب یاد گرفته

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-28]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.110]

باشد که وارد محفظهٔ تاریک نشود. در مقابل در آزمون اجتنابی فعال حیوان از طریق یک استیمولوس شرطی آگاه می‌شود که باید از یک استیمولوس دردناک اجتناب کند. به عبارت دیگر در آزمون اجتنابی مهاری حیوان باید از یک پاسخ رفتاری اجتناب کند تا ایمن بماند، در صورتی که در آزمون اجتنابی فعال حیوان باید یک پاسخ رفتاری (اجتناب یا فرار) تولید کند تا ایمن بماند و به عبارت ساده‌تر تفاوت اصلی بین یادگیری اجتنابی فعال و غیرفعال این است که در اولی حیوان یاد می‌گیرد چه کاری را انجام دهد و در دومی یاد می‌گیرد چه کاری را نباید انجام دهد. آزمون اجتنابی به هر شکل آن (فعال یا غیرفعال) برای ارزیابی حافظهٔ مفهومی ارتباطی در مدل‌های اختلالات عصبی جوندگان مفید می‌باشد (۵۷).

نکتهٔ قابل توجه در تمامی آزمون‌های ذکر شده، سازگار نمودن حیوان آزمایشگاهی با ساز و کار آزمون است. این مهم که از دید برخی محققین نادیده گرفته می‌شود، سبب می‌شود تا از استرس حیوان به دنبال قرارگیری در محیطی ناآشنا کاسته شده و نتایج معتبرتری حاصل گردد. همچنین مرحلهٔ آموزش حیوان از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. مسلماً در صورت عدم یادگیری و یادگیری ناقص، ذخیره‌سازی اطلاعات به‌درستی صورت نمی‌گیرد لذا افزایش جلسات آموزش می‌تواند به تشکیل حافظهٔ بلندمدت و تثبیت آن کمک کند و احتمال بروز خطا را در جلسهٔ آزمون کمتر خواهد کرد. تشکیل حافظهٔ بلندمدت ارتباط عمیقی با پلاستیسیتهٔ نورونی در مغز دارد و تکرار یک موضوع (با افزایش جلسات آموزش) به افزایش این پلاستیسیتهٔ نورونی و تشکیل حافظهٔ بلندمدت کمک خواهد کرد. یکی دیگر از نکات قابل تأمل در انجام صحیح آزمون‌ها برقراری محیطی آرام و دور از هرگونه مداخلات اضافی مانند صدا و یا نور می‌باشد. یکسان بودن شرایط آزمایشگاهی برای تمامی آزمودنی‌ها اهمیت ویژه‌ای در طول آزمون دارد. با رعایت نمودن موارد فوق پژوهشگر می‌تواند به صحت آزمون و داده‌های به دست آمده اطمینان یابد.

منابع

1. Levy MN, Berne RM, Koeppen BM, Stanton BA. Berne & levy principles of physiology.4th ed. Mosby. 2006.

2. Va S. Synopsis of psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2003.

3. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. Ganong's review of medical physiology. NY: McGraw-Hill Medical. 2009.

4. The open field test the university of nairobi: www.uonbi.ac.ke/projects/ibro/.../open-field-method-2005.pdf. 2005.

5. Pietropaolo S. Mood and anxiety-related phenotypes in mice: characterization using behavioral tests.TD Gould. Genes, Brain and Behavior. 2010; 9(5): 544.

6. Ferreira FR, Spini VBMG, Lopes EJ, Lopes RFF, Moreira EA, Amaral MAF, et al. Effect of feed restriction on learning, memory and stress of rodents. Bioscience Journal. 2006; 22(1).

7. Vianna M, Izquierdo LA, Barros DM, De Souza M, Rodrigues C, Sant'Anna MK, et al. Pharmacological differences between memory consolidation of habituation to an open field and inhibitory avoidance learning. Braz J Med Biol Res. 2001; 34(2): 233-40.

8. Quillfeldt JA. Behavioral methods to study learning and memory in rats. Rodent Model as Tools in Ethical Biomedical Research. 2016; 271-311.

9. Dreier JP, Major S, Pannek HW, Woitzik J, Scheel M, Wiesenthal D, et al. Spreading convulsions, spreading depolarization and epileptogenesis in human cerebral cortex. Brain. 2012; 135(1): 259-75

10. Sarnyai Z, Sibille EL, Pavlides C, Fenster RJ, McEwen BS, Tóth M. Impaired hippocampal-dependent learning and functional abnormalities in the hippocampus in mice lacking serotonin 1A receptors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000; 97(26): 14731-6.

11. Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Chronic epigallocatechin-3-gallate ameliorates learning and memory deficits in diabetic rats via modulation of nitric oxide and oxidative stress. Behav Brain Res. 2011; 224(2): 305-10.

12. Mirshekar M, Roghani M, Khalili M, Baluchnejadmojarad T. Chronic oral pelargonidin alleviates learning and memory disturbances in streptozotocin diabetic rats. Iran J Pharm Res. 2011; 10(3): 569-75.

13. Jamali-Raeufy N, Roghani M, Ramazi S, Mansouri M. Administration of salvianolic acid B attenuates learning and memory deficits in diabetic rats: involvement of oxidative stress. Journal of Basic and Clinical Pathophysiology. 2014; 2(2): 43-50.

14. Roghani M, Khalili M, Baluchnejadmojarad T, Heydari A. The effect of hesperetin on short-term spatial memory and passive avoidance learning and memory in diabetic rats. Arak Medical University Journal (AMUJ). 2011; 14(1): 46-54.

15. Narwal S, Saini D, Kumari K, Narwal S, Singh G,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-28]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.110]

Negi RS, et al. Behavior & pharmacological animal models for the evaluation of learning & memory condition. Indo Global J Pharm Sci. 2012; 2(2): 121-9.

16. Lotfinia M, Lotfinia AA, Asaadi S. Effect of sumatriptan on learning and memory impairment resulting from repetitive spreading depression. Shefaye Khatam. 2014; 2(3): 37-44.

17. Step-through passive avoidance. http://www.labthai.co.th/ugo-behaviour.html: LABTHAI SCIENTIFIC. 2017.

18. Zarrindast MR, Farajzadeh Z, Rostami P, Rezayof A, Nourjah P. Involvement of the ventral tegmental area (VTA) in morphine-induced memory retention in morphine-sensitized rats. Behavioural Brain Research. 2005; 163(1): 100-6.

19. Jamali-Raeufy N, Nasehi M, Zarrindast MR. Influence of N-methyl D-aspartate receptor mechanism on WIN55, 212-2-induced amnesia in rat dorsal hippocampus. Behav Pharmacol. 2011; 22(7): 645-54.

20. Klenerova V, Kaminsky O, Sida P, Hlinak Z, Krejci I, Hynie S. Impaired passive avoidance acquisition in Wistar rats after restraint/cold stress and/or stresscopin administration. Gen Physiol Biophys. 2003; 22(1): 115-20.

21. Nedaei SE, Pourmotabbed A, Aeenfar M, Seifi Z. The therapeutic effect of crocin on scopolamine induced retrograde amnesia in male rats. Journal of Kermanshah University of Medical Sciences (J Kermanshah Univ Med Sci). 2012; 16(2): 92-9.

22. Sousa DNd, Santana WMd, Ferreira VM, Duarte WR. Behavioural and cognitive effects of simvastatin dose used in stimulation of bone regeneration in rats. Acta Cirurgica Brasileira. 2014; 29(3): 151-7.

23. Izquierdo I, Furini CR, Myskiw JC. Fear memory. Physiological Reviews. 2016; 96(2): 695-750.

24. Vinadé ER, Schmidt AP, Frizzo ME, Portela LV, Soares FA, Schwalm FD, et al. Effects of chronic administered guanosine on behavioral parameters and brain glutamate uptake in rats. J Neurosci Res. 2005; 79(1-2): 248-53.

25. Borba Filho GL, Zenki KC, Kalinine E, Baggio S, Pettenuzzo L, Zimmer ER, et al. A new device for step-down inhibitory avoidance task—effects of low and high frequency in a novel device for passive inhibitory avoidance task that avoids bioimpedance variations. PloS One. 2015; 10(2): e0116000.

26. Rubio S, Miranda R, Cuesta M, Begega A, Santín LJ, Arias JL. Active avoidance conditioning in rats: absence of sex difference and estrous effect. Psicothema. 1999; 11(3): 655-61.

27. Behavioral assessments in rodents. http://www.radiantthinking.us/memory-theory/ii-behavioral-assessments-in-rodents.html2015 [updated 03 Dec 2015].

28. Dimitrova D, Getova D. Comparison the effects of tacrine and galantamine on active avoidance test in rats with diazepam-amnesia model. Science and Technologies. 2015; 5(1): 405-10.

29. McNamara RK, Skelton RW. The neuropharmacological and neurochemical basis of place learning in the Morris water maze. Brain Res Brain Res Rev. 1993; 18(1): 33-49.

30. D'Hooge R, De Deyn PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. Brain Res Brain Res Rev. 2001; 36(1): 60-90.

31. Ebrahimi S, Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Akhavan MM. Central β-adrenergic receptors play an important role in the enhancing effect of voluntary exercise on learning and memory in rat. Behav Brain Res. 2010; 208(1): 189-93.

32. Morris water maze (MWM). http://www.augusta.edu/core/labs/sabc/morriswatermaze.php: Augusta University. 2016.

33. Saffarzadeh F, Eslamizade MJ, Hosseini M. The effect of L-Arginine on spatial memory in ovariectomized rats. Shefaye Khatam. 2013; 1(1): 13-8.

34. Golestani S, Edalatmanesh MA, Hosseini M. The effects of sodium valproate on learning and memory processes in trimethyltinmodel of alzheimer's disease. Shefaye Khatam. 2014; 2(3): 19-26

35. Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. Nature Protocols. 2006; 1(2): 848-58.

36. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. Journal of Neuroscience Methods. 1984; 11(1): 47-60

37. Morris RG. Morris water maze. Scholarpedia. 2008; 3(8): 6315.

38. Olton DS, Collison C, Werz MA. Spatial memory and radial arm maze performance of rats. Learning and Motivation. 1977; 8(3): 289-314

39. Radial Arm Maze. https://www.uwrf.edu/PSYC/

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-28]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.110]

StudentInformation/Conditioning_Lab.cfm: University of Wisconsin-River Falls; 2016.

40. Dubreuil D, Tixier C, Dutrieux G, Edeline J-M. Does the radial arm maze necessarily test spatial memory? Neurobiology of Learning and Memory. 2003; 79(1): 109-17.

41. Tarragon E, Lopez L, Ros-Bernal F, Yuste J, Ortiz-Cullera V, Martin E, et al. The Radial arm maze (ram) for the evaluation of working and reference memory deficits in the diurnal rodent octodon degus. Proc Meas Behav. 2012; 98-100.

42. Stuchlik A, Petrasek T, Hatalová H, Rambousek L, Nekovarova T, Vales K. Behavioral tests for evaluation of information processing and cognitive deficits in rodent animal models of neuropsychiatric disorders. Schizophrenia in the 21st century. 2012: 153-80.

43. Schaar KL, Brenneman MM, Savitz SI. Functional assessments in the rodent stroke model. Experimental & Translational Stroke Medicine. 2010; 2(1): 13. doi.org/10.1186/2040-7378-2-13.

44. Hodges H. Maze procedures: the radial-arm and water maze compared. Cognitive Brain Research. 1996; 3(3): 167-81.

45. Stevens R. Scopolamine impairs spatial maze performance in rats. Physiology & Behavior. 1981; 27(2): 385-6.

46. Ennaceur A, Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: behavioral data. Behavioural Brain Research. 1988; 31(1): 47-59.

47. Goulart B, De Lima M, De Farias C, Reolon G, Almeida V, Quevedo J, et al. Ketamine impairs recognition memory consolidation and prevents learning-induced increase in hippocampal brain-derived neurotrophic factor levels. Neuroscience. 2010; 167(4): 969-73.

48. Silvers JM, Harrod SB, Mactutus CF, Booze RM. Automation of the novel object recognition task for use in adolescent rats. Journal of Neuroscience Methods. 2007; 166(1): 99-103.

49. Piterkin P, Cole E, Cossette M-P, Gaskin S, Mumby DG. A limited role for the hippocampus in the modulation of novel-object preference by contextual cues. Learning & Memory. 2008; 15(10): 785-91.

50. Brodziak A, Kołat E, Różyk-Myrta A. In search of memory tests equivalent for experiments on animals and humans. Med Sci Monit. 2014; 20: 2733-9.

51. Antunes M, Biala G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. Cognitive Processing. 2012; 13(2): 93-110.

52. Bevins RA, Besheer J. Object recognition in rats and mice: a one-trial non-matching-to-sample learning task to 'study'recognition memory'. Nature Protocols. 2006; 1(3): 1306-11.

53. Okano H, Hirano T, Balaban E. Learning and memory. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2000; 97(23): 12403-4.

54. Baxter MG. "I've seen it all before": explaining age-related impairments in object recognition. Theoretical Comment on Burke et al. 2010. doi.org/10.1037/a0021029.

55. Lalonde R. The neurobiological basis of spontaneous alternation. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2002; 26(1): 91-104.

56. Thinus-Blanc C, Save E, Poucet B. Animal spatial cognition and exploration. A handbook of spatial research paradigms and methodologies. 1998; 2: 59-86.

57. Paul CM, Magda G, Abel S. Spatial memory: theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents. Behav Brain Res. 2009; 203(2): 151-64.

58. Means LW, Alexander SR, O'Neal MF. Those cheating rats: male and female rats use odor trails in a water-escape "working memory" task. Behav Neural Biol. 1992; 58(2): 144-51.

59. Block F. Global ischemia and behavioural deficits. Prog Neurobiol. 1999; 58(3): 279-95.

60. Wenk GL. Assessment of spatial memory using the radial arm maze and Morris water maze. Current Protocols in Neuroscience. 2004; 5-8.

61. Hölscher C, O'Mara S. Model learning and memory systems in neurobiological research: conditioning and associative learning procedures and spatial learning paradigms. Neuroscience Labfax: Academic Press London: 1997; p. 81-93.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-28]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.110]