



Ketamine induces anterograde and retrograde amnesia in rats

Seyed Ershad Nedaei¹, Ali Pourmotabbed^{2*}, Entezar Mehrabinasab², Atefeh Touhidi²

1. Medical Biology Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

2. Dept. Physiology, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Received: 15 Oct 2008

Revised: 10 Dec 2008

Accepted: 22 Dec 2008

Abstract

Introduction: The N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, which have been implicated in memory formation, could be noncompetitively blocked by ketamine. The present study examines the short term effect of ketamine on induction of anterograde and retrograde amnesia in male rats using Morris water maze (MWM).

Methods: Male N-MRI rats were randomly divided into nine experimental groups. MWM studies were performed to evaluate spatial learning and memory parameters. In order to examine the effect of ketamine on the induction of anterograde amnesia, 4 groups of animals received daily injections of ketamine (1, 3, 6 or 12 mg/kg, i.p.) 10 min before testing on training days. To examine the effect of drug on the induction of retrograde amnesia four other groups of rats received daily injection of normal saline (on training days) and ketamine (1, 3, 6, or 12 mg/kg, i.p.) (in probe trial) 10 min before testing. Rats of the control group received normal saline on all days of experiments. Spatial learning and memory parameters were recorded and subjected to the analysis of variance (ANOVA). Difference was considered significant if $p < 0.05$.

Results: Data showed that injection of ketamine at the dose of 3 mg/kg and higher inhibits spatial learning and memory parameters and induces both anterograde and retrograde amnesia in rats.

Conclusion: It seems that ketamine induces inhibitory effects on spatial learning and memory via blocking the NMDA receptors. On the other hand, ketamine induced dose dependent decrease in swim speed which was significant at the dose of 12 mg/kg.

Keywords: ketamine, anterograde amnesia, retrograde amnesia, Morris water maze, rat.

* Corresponding author e- mail: apourmotabbed@yahoo.com
Available online @: www.phypha.ir/ppj

کتامین باعث ایجاد فراموشی بعدی و قبلی در موش صحرایی می‌شود

سید ارشاد ندایی^۱، علی پورمتعبد^{۲*}، انتظار محرابی نسب^۲، عاطفه توحیدی^۲
۱. مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه
۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه
دریافت: ۲۴ مهر ۸۷ بازبینی: ۲۰ آذر ۸۷ پذیرش: ۲ دی ۸۷

چکیده

مقدمه: گیرنده‌های ان-متیل دی اسپاراتات (NMDA) که در فرآیند شکل‌گیری حافظه دخالت دارند، بصورت غیررقابتی توسط کتامین مهار می‌شوند. در این مطالعه اثرات کوتاه مدت کتامین بر ایجاد فراموشی قبلی و بعدی در موش‌های صحرایی نر با استفاده از تکنیک ماز آبی موریس مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: در مطالعه حاضر موش‌های صحرایی نر از نژاد N-MRI بطور تصادفی در نه گروه تقسیم شدند. جهت سنجش شاخصه‌های یادگیری و حافظه فضایی از تکنیک ماز آبی موریس استفاده شد. به منظور بررسی اثر کتامین در ایجاد فراموشی بعدی، چهار گروه از حیوانات در روزهای آموزش هر روز ۱۰ دقیقه پیش از آزمون تحت تجویز کتامین (۱۲ mg/kg, i.p.) یا ۳، ۶ یا ۱۰ mg/kg قرار گرفتند. به منظور سنجش اثر دارو در ایجاد فراموشی قبلی، چهار گروه دیگر از حیوانات در طی روزهای آموزش، ۱۰ دقیقه پیش از آزمون تحت تجویز نرمال سالین قرار گرفته و در مرحله probe trial، کتامین (۱۲ mg/kg, i.p.) دریافت نمودند. حیوانات گروه شاهد در تمام روزهای آزمایش تنها نرمال سالین دریافت نمودند. شاخصه‌های یادگیری و حافظه فضایی به روش آنالیز واریانس (ANOVA) بررسی شد. تفاوت در سطح $p < 0.05$ معنی دار تلقی شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تجویز کتامین در دوزهای ۳ mg/kg و بالاتر، شاخصه‌های یادگیری و حافظه فضایی موش صحرایی را در ماز آبی موریس مهار نموده و باعث القا هر دو نوع فراموشی قبلی و بعدی می‌شود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که کتامین از طریق مهار گیرنده‌های NMDA اثر مهاری خود را بر یادگیری و حافظه فضایی القا می‌نماید. از طرف دیگر تجویز کتامین بصورت وابسته به دوز باعث کاهش سرعت شنای حیوانات گشت که تنها در بالاترین دوز (۱۲ mg/kg) معنی‌دار بود.

واژه‌های کلیدی: کتامین، فراموشی بعدی، فراموشی قبلی، ماز آبی موریس، موش صحرایی.

مقدمه

NMDA باعث ایجاد اختلال در حافظه جوندگان و پریمات‌های غیر از انسان شده است [۲۴ و ۹]. مطالعات دیگر نشان می‌دهند که موش‌های سوری فاقد زیر واحد NR1 گیرنده NMDA دارای اختلالات حافظه فضایی بوده‌اند [۲۳]. از طرف دیگر گزارش شده که اثر آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA بر روی اعمال شناختی تا حدودی مرتبط با مهار القاء تقویت طولانی مدت (LTP) هیپوکامپی بوده است [۱۸]. LTP یک مدل شکل‌پذیری سیناپسی است که در تشکیل انواعی از یادگیری و حافظه فضایی موثر است [۲۴]. از طرف دیگر کتامین به عنوان یکی از

کتامین یک مشتق فن سیکلیدین هیدروکلرید بوده و به عنوان یک آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده‌های ان - متیل دی اسپاراتات (NMDA) گزارش شده است [۲۴]. غیرفعال شدن گیرنده‌های NMDA در مغز با گستره‌ای از اختلالات شناختی در حیوانات همراه است. تجویز آنتاگونیست‌های گیرنده

apourmotabbed@yahoo.com
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

دسترسی داشتند. در هر سری آزمایشات ۸-۶ سر حیوان مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات قبل و حین آزمایشات تحت شرایط استاندارد بوده و هر حیوان پس از اتمام آزمایش تحت بیهوشی عمیق تا ایجاد مرگ قرار گرفته و لذا موارد اخلاقی پژوهش با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد.

در طی روزهای آموزش، هر روز راس ساعت ۸ صبح کتامین هیدروکلراید با دوزهای کمتر از بیهوشی [۱] (12 mg/kg, i.p. یا ۳، ۶، ۱۰) و یا نرمال سالین به حیوانات به صورت داخل صفاقی تزریق می‌شد. ده دقیقه بعد از تزریق [۱۱]، آزمون ماز آبی موريس انجام می‌شد. لازم به ذکر است که در آزمایشات مقدماتی گروهی از حیوانات تحت تجویز کتامین با دوز 25 mg/kg قرار گرفتند. این دوز از دارو کاهش شدیدی در فعالیت حرکتی ایجاد کرد و عملاً حیوانات قادر به شنا کردن نبوده و توسط محقق از ماز خارج می‌گردیدند، لذا اطلاعات مربوط به این گروه از حیوانات از مطالعه حذف شد.

حیوانات بصورت تصادفی ساده به دو گروه اصلی تقسیم شدند: الف) anterograde (بعدی) ب) retrograde (قبلی) هریک از گروه‌های الف و ب به ۴ زیرگروه تقسیم شد، که هر زیرگروه تحت تجویز کتامین هیدروکلراید (12 mg/kg, i.p. یا ۳، ۶، ۱۰) قرار گرفتند [۱]. در گروه الف، حیوانات از روز اول تا ششم تحت تجویز کتامین قرار گرفتند ($n=6$) در گروه‌های دریافت کننده کتامین 12 mg/kg و ۱ و $n=7$ در گروه‌های دریافت کننده کتامین 6 mg/kg و ۳. در گروه ب حیوانات تنها در روز هفتم (probe trial) تحت تجویز کتامین با دوزهای فوق الذکر قرار گرفتند ($n=6$) در گروه‌های دریافت کننده کتامین 12 mg/kg و ۶ و ۱ و $n=8$ در گروه دریافت کننده کتامین 3 mg/kg و در روزهای اول تا ششم نرمال سالین دریافت نمودند. همچنین حیوانات گروه شاهد ($n=6$) در تمام روزهای آزمون، نرمال سالین دریافت کردند [۱۰]. لازم به ذکر است که بررسی شاخصه‌های یادگیری فضایی در طی ۶ روز اول آزمایش در گروه الف و بررسی شاخصه‌های حافظه فضایی در مرحله probe trial در گروه ب انجام گردید [۱۹].

ماز آبی موريس: یک حوضچه استوانه‌ای شکل سیاه رنگ با قطر داخلی ۱۴۰ سانتی متر و ارتفاع ۸۰ سانتی متر که تا ارتفاع ۳۵ سانتی متر با آب پر می‌شود. یک سکوی کوچک از جنس پلگسی گلاس شفاف با قطر ۱۰ سانتی متر که یک سانتی متر زیر

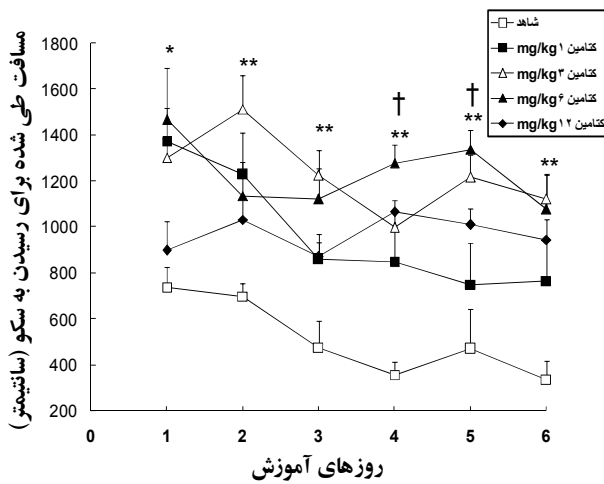
داروهای پرمصرف برای ایجاد بیهوشی انفکاکي (dissociative) مورد استفاده قرار می‌گیرد [۸]. مطالعات در مدل‌های حیوانی نشان داده که تجویز دوزهای کمتر از دوز بیهوشی دهنده کتامین، یادگیری و حافظه را در مدل احترازی غیرفعال مختل می‌کند [۲۱].

ماز آبی موريس (MWM) یک آزمون رفتاری استاندارد برای بررسی فرآیندهای یادگیری و حافظه وابسته به هیپوکامپ در جوندگان می‌باشد [۱۸]. مطالعات نشان می‌دهد که انسان نیز در یادگیری این آزمون از استراتژی‌هایی مشابه جوندگان استفاده می‌کند [۳]. به علاوه در مطالعه‌ای گزارش شده که حساسیت این آزمون در شناسایی تخریب هیپوکامپ در انسان مشابه حساسیت آن در جوندگان بوده است [۱۸].

در مطالعات قبلی تجویز کتامین قبل از آموزش حیوانات باعث ایجاد اختلالات در اکتساب و یادگیری، تثبیت حافظه، توجه و انگیزه در ماز آبی موريس گردیده [۲۴]. در مطالعه حاضر حیوانات در گروه‌های جدا از هم تحت تجویز دارو قرار گرفتند تا بدین ترتیب ایجاد اختلال در ذخیره اطلاعات (ایجاد فراموشی بعدی) و یا اختلال در بازیابی اطلاعات قبلی (ایجاد فراموشی قبلی) بصورت مجزا از یکدیگر بررسی شود [۱۹]. علاوه بر آن هنوز ابهاماتی در خصوص نتایج حاصل از اثر دوزهای کمتر از دوز بیهوشی دهنده کتامین بر روی حافظه وجود دارد [۱۸]. لذا کاربرد نتایج حاصل از مطالعه حاضر، تعیین اثر دوزهای مختلف (کمتر از دوز بیهوشی دهنده) کتامین بر روی یادگیری و حافظه فضایی با استفاده از آزمون ماز آبی موريس می‌باشد. سرانجام همچنین فعالیت حرکتی حیوانات با استفاده از شاخصه سرعت شنای آنها سنجیده شد تا چنانچه کتامین بر این مورد موثر باشد، اثر حاصله در برآورد فاکتورهای یادگیری و حافظه فضایی خللی ایجاد نکند.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق از موش‌های صحرایی نر نژاد NMRI در محدوده وزنی ۱۷۰-۲۲۰ گرم، تهیه شده از موسسه رازی کرج استفاده شد. حیوانات در قفس‌های ۲ تایی با سیکل تاریکی-روشنایی ۱۲ ساعته در دمای ۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند. حیوانات با استثناء زمان آزمایش به آب و غذای کافی

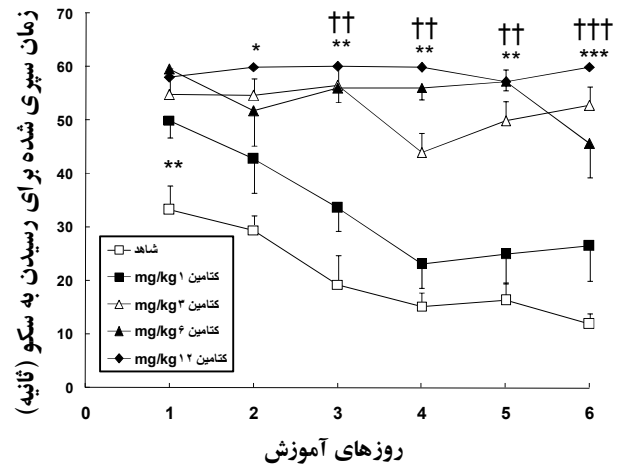


شکل ۲- مقایسه مسافت طی شده برای رسیدن به سکو در حیوانات گروه الف در طی روزهای آموزش به منظور بررسی اثر کتامین بر ایجاد فراموشی بعدی (anterograde amnesia). $P < 0.05$ * و $P < 0.01$ ** نسبت به گروه شاهد و $P < 0.05$ † نسبت به گروه کتامین ۱ mg/kg \

نتایج حاصله با آزمون آنالیز واریانس یکطرفه (One-way ANOVA) و دوطرفه (Two-way ANOVA with repeated measure) مورد بررسی قرار گرفت و در مواقعی که اختلاف معنی دار بود، آزمون Tukey انجام گردید. $P < 0.05$ به عنوان معیار معنی دار بودن اختلاف بین گروه‌های مورد آزمایش در نظر گرفته شد [۱۵].

یافته‌ها

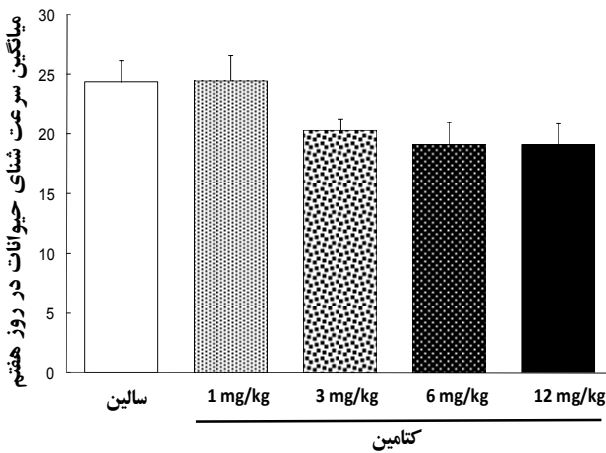
به منظور بررسی اثر کتامین در ایجاد فراموشی بعدی (anterograde amnesia) در طی روزهای آموزش، در این قسمت نتایج حاصل از میانگین زمان سپری شده برای رسیدن به سکو (escape latency)، میانگین مسافت طی شده برای رسیدن به سکو و میانگین سرعت شنای حیوانات در روزهای آموزش در حیوانات گروه الف و شاهد مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان داد که بطور کلی در شاخصه میانگین زمان سپری شده برای رسیدن به سکو در بین روزهای آموزش در گروه‌های شاهد $[F(5,25)=6.72, P < 0.001]$ و کتامین ۱ mg/kg $[F(5,25)=4.54, P < 0.01]$ تفاوت وجود دارد، اما در سایر گروه‌ها تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. تفاوت مذکور در درون هر یک از این دو گروه بین روز اول با روزهای چهارم، پنجم و ششم آموزش معنی‌دار ($P < 0.05$) است.



شکل ۱- مقایسه زمان سپری شده برای رسیدن به سکو (Escape latency) در طی روزهای آموزش در حیوانات گروه الف به منظور بررسی اثر کتامین بر ایجاد فراموشی بعدی (anterograde amnesia). $P < 0.05$ *، $P < 0.01$ ** و $P < 0.001$ *** نسبت به گروه شاهد و $P < 0.01$ † و $P < 0.001$ ††† نسبت به گروه کتامین ۱ mg/kg \

آب است در حوضچه قرار می‌گیرد. موقعیت سکو در طول ۶ روز ابتدای آزمایش ثابت است.

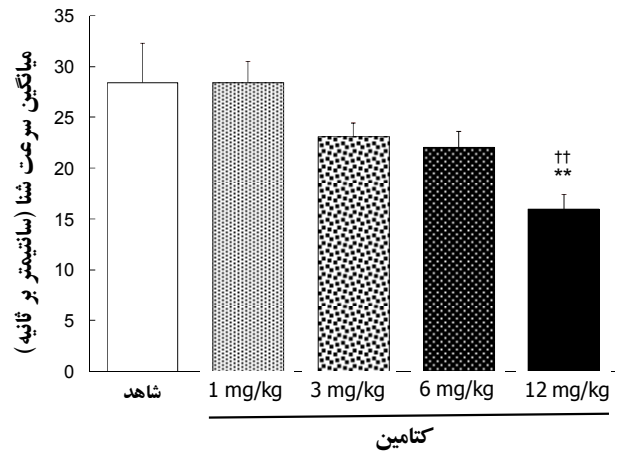
اجرای آزمایش در ماز آبی موریس در طی دو مرحله، handling (به منظور آشنایی حیوانات با شرایط آزمایش) و آزمایش اصلی انجام می‌شد. روش کلی کار قبلاً گزارش شده است [۱۵]. بطور خلاصه حیوانات پس از مرحله handling به دو گروه کلی تقسیم شدند: گروه الف به منظور بررسی اثر دوزهای مختلف کتامین در ایجاد فراموشی بعدی (anterograde) به مدت شش روز (روزهای آموزش) هر روز یک بلاک (هر بلاک شامل چهار کار آزمایی) همزمان با دریافت دارو مورد بررسی قرار گرفتند. در این قسمت از مطالعه شاخصه‌های زمان سپری شده (escape latency) و مسافت طی شده برای رسیدن به سکوی پنهان در آب و همچنین سرعت شنای حیوانات در گروه‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفت. حیوانات گروه ب به منظور بررسی اثر دارو در ایجاد فراموشی قبلی (retrograde) به مدت شش روز همزمان با تجویز نرمال سالیین، مشابه گروه اول آموزش دیده اما ثبت نتایج فقط در روز هفتم (probe trial) و همزمان با دریافت دارو انجام شد. در این روز که با حذف سکو از حوضچه همراه است شاخصه‌های درصد حضور در ربع دایره هدف و همچنین سرعت شنای حیوانات در زیرگروه‌های مختلف با یکدیگر مقایسه شد [۱۵].



شکل ۵- مقایسه سرعت شنا در مرحله probe trial در حیوانات گروه ب

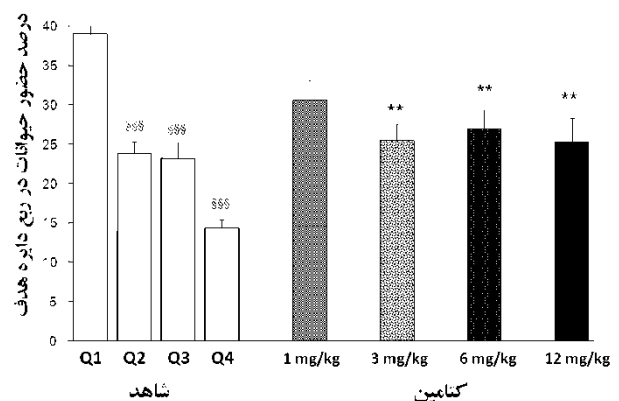
شکل ۵- مقایسه سرعت شنا در مرحله probe trial در حیوانات گروه ب. مقایسه میانگین سرعت شنا حیوانات گروه الف در طی روزهای آموزش. $P < 0.01$ نسبت به گروه شاهد و $P < 0.01$ نسبت به گروه کتامین ۱ mg/kg. همچنین بررسی نتایج حاصل از میانگین زمان لازم برای رسیدن به سکو نشان داد که بطور کلی بین گروه‌های آزمایش [F(4,27)=70.60, P=0.0000]، روزهای آموزش و روزها [F(5,135)=8.97, P=0.0000] و برهمکنش گروه‌ها و روزها [F(20,135)=2.40, P=0.01] تفاوت وجود دارد. آنالیز Post hoc نشان داد این تفاوت در روز اول بین گروه شاهد با کلیه گروه‌های دریافت کننده کتامین ($P < 0.01$) و در روز دوم بین گروه شاهد با گروه‌های کتامین ۳ mg/kg و ۶ و ۱۲ ($P < 0.05$) معنی دار است. از طرف دیگر این تفاوت در روزهای سوم، چهارم و پنجم بین گروه شاهد و کتامین ۳ mg/kg و ۶ و ۱۲ معنی دار ($P < 0.01$) است. در روزهای مذکور تفاوت معنی داری

از طرف دیگر بطور کلی بین میانگین مسافت طی شده برای رسیدن به سکو در بین روزهای آموزش در گروه شاهد [F(5,25)=5.40, P<0.01] و کتامین ۱ mg/kg [F(5,25)=3.345, P<0.05] تفاوت معنی داری مشاهده می‌شود. اما این تفاوت در سایر گروه‌ها معنی دار نیست. تجزیه و تحلیل آماری نشان می‌دهد تفاوت مذکور در گروه شاهد بین روز اول با روزهای چهارم و ششم ($P < 0.05$) آموزش معنی دار است. این تفاوت در گروه کتامین ۱ mg/kg بین روز اول با روز پنجم ($P < 0.05$) معنی دار است. از طرف دیگر بررسی نتایج نشان داد که بطور کلی تفاوت بین گروه‌های آزمایش [F(4,27)=21.34, P=0.00] و روزهای آموزش وجود دارد. آنالیز Post hoc نشان داد این تفاوت بین گروه شاهد با گروه کتامین ۱ mg/kg در روزهای اول ($P < 0.05$) و چهارم ($P < 0.01$)، و با گروه کتامین ۳ mg/kg در روزهای دوم، سوم، چهارم، پنجم و ششم آموزش معنی دار ($P < 0.01$) است. تفاوت مذکور بین گروه‌های شاهد و کتامین ۶ mg/kg در روزهای اول ($P < 0.05$)، سوم، چهارم، پنجم و ششم آموزش معنی دار ($P < 0.01$) است. از طرف دیگر تفاوت بین گروه شاهد و کتامین ۱۲ mg/kg در روزهای



شکل ۳- مقایسه میانگین سرعت شنا حیوانات گروه الف در طی روزهای آموزش. $P < 0.01$ نسبت به گروه شاهد و $P < 0.01$ نسبت به گروه کتامین ۱ mg/kg

شکل ۳- مقایسه میانگین سرعت شنا حیوانات گروه الف در طی روزهای آموزش. $P < 0.01$ نسبت به گروه شاهد و $P < 0.01$ نسبت به گروه کتامین ۱ mg/kg. همچنین بررسی نتایج حاصل از میانگین زمان لازم برای رسیدن به سکو نشان داد که بطور کلی بین گروه‌های آزمایش [F(4,27)=70.60, P=0.0000]، روزهای آموزش و روزها [F(5,135)=8.97, P=0.0000] و برهمکنش گروه‌ها و روزها [F(20,135)=2.40, P=0.01] تفاوت وجود دارد. آنالیز Post hoc نشان داد این تفاوت در روز اول بین گروه شاهد با کلیه گروه‌های دریافت کننده کتامین ($P < 0.01$) و در روز دوم بین گروه شاهد با گروه‌های کتامین ۳ mg/kg و ۶ و ۱۲ ($P < 0.05$) معنی دار است. از طرف دیگر این تفاوت در روزهای سوم، چهارم و پنجم بین گروه شاهد و کتامین ۳ mg/kg و ۶ و ۱۲ معنی دار ($P < 0.01$) است. در روزهای مذکور تفاوت معنی داری



شکل ۴- مقایسه درصد حضور حیوانات گروه شاهد در ربع دایره‌های مختلف و همچنین مقایسه درصد حضور حیوانات در ربع دایره هدف (Q1) در مرحله probe trial در حیوانات گروه ب به منظور بررسی اثر کتامین در ایجاد فراموشی قبلی (retrograde amnesia). $P < 0.01$ و $P < 0.001$ نسبت به ربع دایره هدف (Q1) در گروه شاهد. Q1, Q2, Q3, Q4، بترتیب ربع دایره هدف، ربع دایره هدف، ربع دایره هدف، و ربع دایره هدف.

گروه کتامین ۱ mg/kg در ربع دایره هدف تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه شاهد نشان نداد. این یافته‌ها تاکید کننده ذخیره اطلاعات فضایی و همچنین بخاطر آوری اطلاعات بطور طبیعی در گروه شاهد و گروه دریافت‌کننده کتامین ۱ mg/kg می‌باشد.

در مطالعه حاضر تجویز کتامین با دوز ۳ mg/kg و بالاتر، باعث ایجاد هر دو نوع فراموشی قبلی و فراموشی بعدی گردید، زیرا تجویز کتامین در روزهای آموزش مانع کاهش طبیعی در زمان سپری شده و مسافت طی شده برای رسیدن به سکو شد. در مرحله probe trial و به منظور بررسی فراموشی قبلی نیز حیوانات دریافت‌کننده کتامین با دوزهای فوق‌الذکر درصد حضور کمتری در ربع دایره هدف نسبت به گروه شاهد داشتند. لذا بخاطر آوری اطلاعات قبلی در این گروه مختل شده بود. همانگونه که عنوان شد تجویز دوز پایین کتامین (۱ mg/kg) تاثیر معنی‌داری در مراحل کسب اطلاعات و بخاطر آوری آن ندارد و لذا باعث ایجاد فراموشی بعدی و یا قبلی نمی‌شود. این یافته با مطالعه قبلی رحمتی و همکاران [۱۶] همخوانی دارد که در مطالعات الکتروفیزیولوژیک نشان دادند تجویز غلظت‌های پایین کتامین نمی‌تواند القاء تقویت طولانی مدت، به عنوان یک مدل الکتروفیزیولوژیک حافظه [۱]، در ناحیه CA1 برش‌های زنده هیپوکامپ موش صحرایی را مهار کند. آن محققین پیشنهاد نمودند که خواص کتامین در غلظت‌های پایین ممکن است ناشی از مهار گیرنده‌های NMDA با کانال بسته و افزایش فعالیت کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ باشد. زیرا کتامین در غلظت‌های پایین از طریق مهار گیرنده‌های NMDA توسط مسیر غشایی گیرنده (و نه انسداد کانال آن) سبب افزایش اهمیت کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ در ایجاد تقویت طولانی مدت شده بود [۲]. اما در مطالعه حاضر اثر کتامین در دوزهای بالاتر کاملاً مشخص است و تجویز آن بصورت تفکیک شده در گروه‌های مجزا باعث ایجاد هر دو نوع فراموشی بعدی و فراموشی قبلی شده است. به هرحال قبلاً گزارش شده که کتامین دارای خواص فارماکولوژیکی مشابه MK-801 بوده و گیرنده‌های NMDA را به طور وابسته به فعالیت مسدود کرده است [۶]. در مطالعه دیگری کتامین گیرنده‌های NMDA را در حالت کانال باز و بسته آن غیر فعال کرده بود [۲]. تصور شده این عمل در ایجاد

چهارم ($P < 0.001$) و پنجم و ششم آموزش معنی‌دار ($P < 0.05$) است. گروه کتامین ۱ mg/kg نیز تفاوت معنی‌داری را با گروه کتامین ۶ mg/kg در روزهای چهارم و پنجم آموزش نشان می‌دهد ($P < 0.05$) (شکل ۲).

در مرحله بعدی میانگین سرعت شنای حیوانات در مجموع شش روز آموزش نیز با یکدیگر مقایسه شد. نتایج نشان می‌دهد که به طور کلی بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت وجود دارد [$F_{(4,25)} = 6.10, P < 0.01$]. این تفاوت از یک طرف بین گروه شاهد با گروه کتامین ۱۲ mg/kg و از طرف دیگر بین گروه کتامین ۱ mg/kg با گروه کتامین ۱۲ mg/kg معنی‌دار ($P < 0.01$) است (شکل ۳).

در قسمت بعدی آزمایشات، به منظور بررسی ایجاد فراموشی قبلی (retrograde amnesia) توسط کتامین، درصد حضور در ربع دایره هدف (ربع دایره‌ای که در طی روزهای آموزش سکو در آن قرار داشت) و همچنین سرعت شنای حیوانات در مرحله probe trial در حیوانات گروه‌های ب و شاهد با یکدیگر مقایسه شد. نتایج نشان داد که به طور کلی درصد حضور حیوانات گروه شاهد در ربع دایره‌های مختلف متفاوت است [$F_{(3,20)} = 45.89, P = 0.00$]. این تفاوت بین ربع دایره هدف با سایر ربع دایره‌ها معنی‌دار ($P < 0.001$) است. همچنین تجزیه و تحلیل نتایج نشان داد که به طور کلی درصد حضور حیوانات در ربع دایره هدف بین گروه‌های مختلف با یکدیگر متفاوت است [$F_{(4,27)} = 6.19, P < 0.01$]. این تفاوت بین گروه شاهد با گروه‌های کتامین ۱۲ mg/kg و ۶ و ۳ معنی‌دار ($P < 0.01$) است (شکل ۴). نتایج همچنین نشان می‌دهد که سرعت شنای حیوانات در این مرحله بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری ندارد [$F_{(4,27)} = 2.46, P > 0.05$] (شکل ۵).

بحث

در مطالعه حاضر کاهش معنی‌داری در شاخصه‌های زمان سپری شده و مسافت طی شده برای رسیدن به سکو در طی روزهای آموزش در دو گروه شاهد و کتامین ۱ mg/kg مشاهده گردید. همچنین در مرحله probe trial نیز درصد حضور حیوانات گروه شاهد در ربع دایره هدف بطور معنی‌داری بیشتر از سایر ربع دایره‌ها بود. از طرفی درصد حضور حیوانات

[۱۷]. همچنین تخریب هیپوکامپ و در نتیجه فقدان عملکرد گیرنده‌های NMDA باعث ایجاد فراموشی قبلی در ماز آبی موریس شده است. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که هیپوکامپ همیشه در ذخیره و بازیابی اطلاعات دارای نقش موثری می‌باشد [۲۲]. اما در gold fish تجویز MK801 باعث فراموشی قبلی نشد، در صورتیکه تجویز L-NAME با مهار تولید نیتریک اکساید باعث ایجاد این نوع فراموشی شد و لذا MK801 در این حیوانات تأثیری بر فرایند تثبیت حافظه نداشت. اما مهار تولید نیتریک اکساید تثبیت حافظه را مختل کرد [۲۵ و ۲۷]. شاید تفاوت نتیجه حاصل از مطالعه حاضر با مطالعه فوق‌الذکر ناشی از تفاوت در مدل حیوانی مورد استفاده باشد.

در مطالعه حاضر میانگین سرعت شنای حیواناتی که در طی روزهای آموزش و یا فقط در مرحله probe trial کتامین دریافت نموده بودند بصورت وابسته به دوز کاهش یافته بود، اما این کاهش فقط در گروهی که در طی روزهای آموزش بالاترین دوز کتامین (۱۲ mg/kg) را دریافت نموده بودند معنی دار بود. لذا فقط دوز بالای کتامین با تجویز مکرر به مدت ۶ روز توانسته کاهش فعالیت حرکتی ایجاد کند که این یافته نیز با مطالعات قبلی سازگار است [۱]. اما حتی در این گروه نیز نمی‌توان عدم کاهش زمان لازم برای رسیدن به سکو در طی روزهای آموزش را فقط ناشی از کاهش فعالیت حرکتی حاصله قلمداد نمود زیرا علاوه بر آن مسافت طی شده برای رسیدن به سکو نیز در طی روزهای آموزش کاهش نیافته و لذا می‌توان استنباط نمود که میزان یادگیری فضایی در این حیوانات نیز نسبت به گروه شاهد کاهش دارد و لذا در این گروه نیز فراموشی بعدی ایجاد شده است.

بطور خلاصه نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تجویز دوزهای کمتر از بیهوشی کتامین (به جز دوز ۱ mg/kg)، باعث ایجاد فراموشی قبلی و بعدی در موش‌های صحرایی در ماز آبی موریس می‌شود.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله بدین وسیله از حمایت‌های مسئولین محترم معاونت آموزشی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه نهایت تشکر و قدردانی را دارند.

خواص بیهوشی و بی‌دردی قوی کتامین نقش داشته است [۷]. از طرفی کتامین بر بسیاری از سیستم‌های نوروترنسمیتری تأثیر می‌گذارد. مطالعات پیشنهاد می‌کند که مکان بسیاری از این اثرات رفتاری مشترک، گیرنده‌های NMDA بوده و کتامین به عنوان آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA عمل نموده است [۲۰]. گزارش شده که فرمول کتامین بصورت نمک هیدروکلراید و بسیار محلول در آب بوده، اما تحت شرایط فیزیولوژیکی کسر بزرگی از دارو به شکل محلول در چربی وجود داشته است [۱۴]، بنابراین کتامین توانسته سریعاً در مغز و خصوصاً در هیپوکامپ منتشر شده و فعالیت فیزیولوژیک گیرنده‌های NMDA را به طور وسیع مهار کند [۵]. به هر حال از بین رفتن یادگیری فضایی در ماز آبی موریس ناشی از دوزهای بالای کتامین، مشابه تخریب ایجاد شده توسط تزریق داخل بطنی AVP (مهار کننده گیرنده NMDA) گزارش شده است [۱۲]. تخریب مشابهی در این آزمون یادگیری در نتیجه آسیب هیپوکامپی نیز گزارش شده است [۱۳]. لازم به ذکر است که در مطالعه دیگری تجویز آنتاگونیستهای NMDA انواعی از یادگیری و حافظه در ماز شعاعی، مدل احترازی فعال و ماز T را تخریب کرده بود [۱]. مهار گیرنده‌های NMDA در انسان نیز باعث آسیب به حافظه می‌شود. گزارش شده، بیمارانی که جهت اعمال جراحی با کتامین بیهوش شده‌اند تا مدت‌ها دچار فراموشی بوده‌اند [۴]. مطالعه دیگری نشان داده است که موش‌های سوری فاقد بعضی از زیر واحدهای گیرنده NMDA دارای اختلالات حافظه فضایی بوده‌اند [۲۳]. از طرفی گزارش شده که بیهوشی با کتامین و میدازولامین باعث کاهش بیان زیرواحدهای NR2A و NR2B گیرنده‌های NMDA در مغز موش‌های صحرایی شده است [۲۸]. به هر حال لازم به ذکر است که اثر کتامین در ایجاد فراموشی بعدی (anterograde amnesia) با مطالعات قبلی همخوانی دارد. زیرا قبلاً گزارش شده است که تجویز MK801 که یک آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده‌های NMDA می‌باشد باعث ایجاد فراموشی بعدی شده است [۲۶].

همانگونه که گفته شد در مطالعه حاضر کتامین باعث ایجاد فراموشی قبلی نیز شد. در رابطه با ایجاد این نوع فراموشی قبلاً گزارش شده که تجویز داخل هیپوکامپی AP5 از طریق مهار گیرنده‌های NMDA می‌تواند باعث ایجاد فراموشی قبلی شود

منابع

- [12] Morris RGM, Anderson E, Lynch GS, Baudry M, Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* (London) 319 (1986) 774-776.
- [13] Morris RGM, Garrud P, Rawlins JNP, O'Keefe J, Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* (London) 297 (1982) 681-693.
- [14] Orser BA, Ponnemather PS, McDonald JF, Multiple mechanisms of ketamine blocked of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology* 86 (1997) 903-917.
- [15] Pourmotabbed A, Yaghmaei P, Imani P, Nedaei SE, Touthidi A, Assessment of the effect of nitric oxide within hippocampal CA1 area on spatial learning and memory in morphine dependent rats. *Physiology and Pharmacology* 11 (2008) 252-260.
- [16] Rahmati B, Fethollahi S, Semnanian M, Vaes Mahdavi MR, Shafizadeh M, The effect of ketamine on synaptic and plasticity in CA1 area of rat hippocampal slices. *Physiology and Pharmacology* 7 (2003) 13-27.
- [17] Rossato JI, Bonini JS, Coitinho AS, Vianna MR, Medina JH, Cammerota M, Izquierdo I, Reterograde amnesia induced by drugs acting on different molecular systems. *Behav Neurosci* 118 (2004) 563-568.
- [18] Rowland 2005) Rowland LM, Astur RS, Jung RE, Busfillo JR, Lauriello J, Yeo RA, Selective cognitive impairments associated with NMDA receptor blockade in humans. *Neuropsychopharmacology* 30 (2005) 633-9.
- [19] Saraf MK, Kishore K, Thomas KM, Sharma A, Singh M, Role of platelet activating factor if triazolobenzodiazepines-induced retrograde amnesia. *Behav Brain Res* 142 (2003) 31-40.
- [20] Shimoyama N, Shimoyama M, Inturrisi CE, Elliott KJ, Ketamine attenuates and reverses morphine tolerance in rodents. *Anesthesiology* 85 (1996) 1357-1366.
- [21] Sprints AM, Mechanisms of memory disturbance during stages of memory acquisition and fixation. *Neurosci Behav Physiol* 19 (5) (1989) 387-92.
- [22] Sutherland RJ, Weisend MP, Mumby D, Astur RS, Hanlon FM, Koerner A, Thomas MJ, Wu Y, Moses SN, Cole C, Hamilton DA, Hoelsing JM, Retrograde amnesia after hippocampal damage: recent vs. remote memories in two tasks. *Hippocampus* 11(1) (2001) 27-42.
- [23] Tsien JZ, Huerta PT, Tonegawa S, The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell* 87 (7) (1996) 1327-38.
- [1] Alessandri B, Bättig K, Welzl H, Effects of ketamine on tunnel maze and water maze performance in the rat. *Behav Neural Biol* 52 (1989) 194-212.
- [2] Aroniadou VA, Maillis A, Stefanis CC, Dihydropyridine-sensitive calcium channels are involved in the induction of N-methyl-D-aspartate receptor-independent long-term potentiation in visual cortex of adult rats. *Neurosci Lett* 151 (1993) 77-80.
- [3] Astur RS, Ortiz ML, Sutherland RJ, A characterization of performance by men and women in a virtual Morris water task: a large and reliable sex difference. *Behav Brain Res* 93 (1998) 185-90.
- [4] Contreras PC, Monahan JB, Lanthorn TH, Pullan LM, DiMaggio DA, Handelman GE, Gray NM, O'Donohue TI, Phencyclidine: Physiological action, interaction with excitatory amino acids and endogenous ligands. *Mol Neurobiol* 1 (1987) 191-211.
- [5] Frankiewicz T, Potier B, Bashir ZI, Collingridge GL, Parsons CG, Effects of memantine and MK801 on NMDA-induced current in cultured neurons and on synaptic transmission and LTP in area CA1 of rat hippocampal slices *Br J Pharmacol* 117 (1996) 689-697.
- [6] Gonzales JM, Loeb AL, Reichard PS, Irvine S, Ketamine inhibits glutamate-N-methyl-D-aspartate and quisqualate-stimulate cGMP production in cultured cerebral neurons. *Anesthesiology* 82 (1996) 205-213.
- [7] Irifune M, Shimuzu T, Nomoto M, Fukuda T, Ketamine-induced anesthesia involves the N-methyl-D-aspartate receptor-channel complex in mice. *Brain Res* 596 (1992) 1-9.
- [8] Ivan G, Vercellino C, Tonetti F, Ketamine: a new look to an old drug. *Minerva Anestesiol* 69 (5) 2003 468-471.
- [9] Jentsch JD, Roth RH, The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 20 (1999) 201-25.
- [10] Kang M, Kim JH, Cho C, Lee KY, Shin M, Hong M, Shim I, Bae H, Effect of Yukmijihwang-tang derivatives (YMJd) on ibotenic acid-induced amnesia in rat. *Biol Pharm Bull* 29 (2006) 1431-1435.
- [11] Morgan CJ, Riccelli M, Maitland CH, Curran HV, Long-term effects of ketamine: evidence for a persisting impairment of source memory in recreational users. *Drug Alcohol Depend* 75 (2004) 301-8.

- NMDA receptors antagonists: MK-801 and HA-999. *Psychopharmacology (Berl)* 117 (1995) 333-339.
- [27] Xu X, Russell T, Bazner J, Hamilton J, NMAD receptor antagonist AP5 and nitric oxide synthase inhibitor 7-NI affect different phase of learning and memory in gold fish. *Brain Res* 889 (2001) 274-277.
- [28] Zhang YL, Zhang PB, Qiu SD, Liu Y, Tian YF, Wang Y Effect of ketamine-midazolam anesthesia on the expression of NMDA and AMPA receptor subunit in the Peri-infection of rat brain. *Chin Med J (Engl)* 19 (2006) 1555-1562.
- [24] Wang JH, Fu Y, Wilson FAW, Ma YY, Ketamin affects memory consolidation: differential Effect in T-Maze and Passive Avoidance paradigms in mice. *Neuroscience* 140 (2006) 993-1002.
- [25] Xu X, Boshoven W, Lombardo B, Spranger J, Comparison of the amnesic effect of NMDA receptor antagonist MK-801 and nitric oxide synthase inhibitor: L-NAME and L-NOARG in gold fish. *Behav Neurosci* 112 (1998) 892-899.
- [26] Xu X, Klinger P, Davis R, Comparative anterograde amnesic and anticonvulsant effect of two types of

Archive of SID