

تأثیر تزریق دو طرفه ایبوتونیک اسید در ناحیه نئواستریاتوم و ورزش اجباری بر یادگیری و حافظه فضایی و ویژگی‌های آنتروپومتریک موش‌های صحرائی نر

شقایق مدبری^{۱*} (Ph.D)، مهدی شهبازی^۲ (Ph.D)، ناصر نقدی^۳ (Ph.D)، فضل‌الله باقرزاده^۲ (Ph.D)

۱- گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم اجتماعی، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره)، قزوین، ایران

۲- گروه رفتار حرکتی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۳- بخش فیزیولوژی و فارماکولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۶/۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۲/۲۵

modaberi@soc.ikiu.ac.ir

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۲۸۶۱۷۱۹۰۸

چکیده

هدف: استریاتوم ورودی اصلی عقده‌های قاعده‌ای است و آسیب آن باعث ایجاد اختلال در رفتارهای شناختی و حرکتی می‌شود. برخی شواهد نشان داده‌اند که ورزش می‌تواند اختلالات شناختی به ویژه یادگیری و حافظه ناشی از آسیب‌های مغزی را جبران کند. پژوهش حاضر بررسی تأثیر تخریب دو طرفه ناحیه نئواستریاتوم عقده‌های قاعده‌ای با استفاده از تزریق دوطرفه ایبوتونیک اسید و نیز ورزش اجباری بر حافظه فضایی و ویژگی‌های آنتروپومتریک موش‌های صحرائی نر بود. مواد و روش‌ها: در این پژوهش ۴۸ سر موش صحرائی نر به صورت تصادفی در شش گروه (کنترل، شم جراحی، جراحی، ورزش، شم جراحی و ورزش، جراحی و ورزش) تقسیم شدند. تخریب دو طرفه ناحیه استریاتوم عقده‌های قاعده‌ای با استفاده از تزریق دوطرفه ایبوتونیک اسید انجام شد. گروه‌های ورزشی به مدت ۴ هفته روی یک تردمیل ورزش کردند. یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد که تزریق ایبوتونیک اسید در ناحیه نئواستریاتوم منجر به تخریب و کاهش معنی‌دار یادگیری و حافظه فضایی در مقایسه با گروه سالم شده است ($P < 0.05$). ورزش اجباری نتوانست اختلال یادگیری و حافظه فضایی ناشی از تخریب استریاتوم را به طور معنی‌داری بهبود بخشد ($P > 0.05$). از طرفی چهار هفته ورزش اجباری توانست در گروه تخریبی دو فاکتور وزن و طول بدن رت‌ها را بهبود بخشد ($P = 0.03$). نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد استریاتوم بر یادگیری و حافظه فضایی نقش حیاتی دارد در حالی که چهار هفته ورزش اجباری نتوانست آثار تخریب استریاتوم بر یادگیری و حافظه فضایی را بهبود بخشد.

واژه‌های کلیدی: آنتروپومتری، تردمیل، عقده‌های قاعده‌ای، یادگیری، حافظه فضایی

مقدمه

جهت کنترل اعمال به قشر حرکتی که نقش مؤثری در حرکت دارد، می‌رسد. انتقال‌دهنده‌های عصبی در مدارهای عقده‌های قاعده‌ای که نقش مهارکننده دارند گابا نامیده می‌شوند [۴،۳]. این ساختار در اعمال حرکتی، شناختی، عاطفی و رفتاری نقش به‌سزایی دارد. آسیب مدار حرکتی عقده‌های قاعده‌ای در اختلالات حرکتی نقش مهمی دارد و جریان‌های حسی- حرکتی سیستم مرکزی را سازماندهی می‌کند [۵]. شواهد نشان می‌دهند که هسته‌های قاعده‌ای در عملکردهای غیر حرکتی از جمله یادگیری و حافظه شرکت می‌کنند [۶-۸]. نتایج چندین بررسی انجام شده نشان می‌دهد که آسیب عقده‌های قاعده‌ای باعث اختلال در انواع مختلف رفتارهای حرکتی و شناختی رت‌ها می‌شود [۹، ۱۰]. بخشی از مغز به نام هیپوتالاموس به عنوان مرکز گرسنگی در بدن شناخته شده است و سلول‌های عصبی در این

هسته‌های عقده‌های قاعده‌ای تنظیم‌کننده مهارتی بخش‌های پایین مغز هستند، این کنترل از طریق دو مسیر داخلی و خارجی که هسته‌های مختلفی را از جمله نئواستریاتوم، گلوبوس پالیدوس داخلی و خارجی و غیره درگیر می‌کند. این هسته‌ها تنظیم‌کننده عملکردهای حرکتی گوناگونی هستند، از جمله آن‌ها می‌توان به طرح‌ریزی و اجرای حرکات، توالی حرکات و یادگیری حرکتی اشاره کرد [۱]. عقده‌های قاعده‌ای دارای مدارهایی ارتباطی با قشر مغز و تالاموس هستند [۲]. بخش استریاتوم خود از دو بخش کاودیت و پوتامن تشکیل شده است. برون‌ده عقده‌های قاعده‌ای (از کاودیت به پوتامن) و از طریق مسیر مستقیم (گلوبوس پالیدوس داخلی) و غیر مستقیم (گلوبوس پالیدوس خارجی) به تالاموس و در نهایت فرمان‌های حرکتی تعدیل شده

بر عملکرد شناختی و ویژگی‌های آنروپومتریک موش‌های صحرایی نر می‌باشد.

مواد و روش‌ها

نمونه. پژوهش حاضر از نظر هدف بنیادی و از نظر روش اجرا به صورت تجربی (آزمایشگاهی) بود. در این پژوهش طرح پیش‌آزمون - پس‌آزمون با گروه کنترل اجرا شد. در این پژوهش تعداد ۴۸ سر موش صحرایی نر ۲۵۰-۲۰۰ گرم از انستیتو پاستور ایران (تهران) تهیه شد. موش‌های مورد آزمایش به صورت تصادفی در شش گروه هشت‌تایی در قفس‌های (فابیر گلاس (ابعاد: عرض ۳۱، طول ۴۷، ارتفاع ۲۱ سانتی‌متر) در حیوان‌خانه بخش فیزیولوژی و فارماکولوژی انستیتو پاستور تهران در شرایط کنترل شده، در دمای محیطی 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت (روشنایی از ساعت ۷ الی ۱۹) و رطوبت هوا $55/6 \pm 6$ درصد نگهداری شدند. تمامی حیوانات به آب و غذای ویژه موش دسترسی آزاد داشتند. پژوهش حاضر از منشور اخلاق هلسینکی پیروی کرده [۳۷] و با توجه به این‌که پژوهش حاضر جزء طرح پژوهشی دانشگاه تهران بوده است، مورد تأیید کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی با کد اخلاق IR.SSRI.REC.1399.966 می‌باشد.

دسته اول: گروه کنترل (موش‌هایی که فقط روی تردمیل خاموش قرار گرفتند و آزادانه در ریل‌های تردمیل خاموش مشابه پروتکل تمرین حرکت می‌کردند).

دسته دوم: گروه شم (در جراحی استریوتکسیک نئواستریاتوم آب مقطر که حلال ایبوتونیک اسید در این تحقیق است، تزریق شد).

دسته سوم: گروه آسیب استریاتوم (تزریق دوطرفه ایبوتونیک اسید در ناحیه نئواستریاتوم با جراحی استریوتکسیک).

دسته چهارم: گروه ورزش (روی دستگاه تردمیل به مدت چهار هفته، هر روز، روزی ۳۰ دقیقه با پروتکل افزایشی سرعت که در بخش پروتکل تمرین ذکر خواهد شد، دویدند).

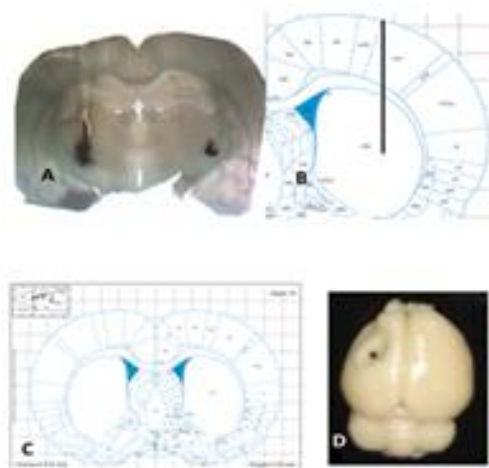
دسته پنجم: گروه شم + ورزش (مانند شم جراحی و تزریق آب مقطر است، علاوه بر این‌که بعد از جراحی موش‌ها روی تردمیل مشابه پروتکل تمرین می‌دویدند).

دسته ششم: گروه آسیب استریاتوم + ورزش (تخریب ناحیه نئواستریاتوم مشابه با گروه تخریب با تزریق ایبوتونیک اسید و انجام پروتکل تمرینی بعد از ریکاوری جراحی مشابه با پروتکل گروه ورزش).

ناحیه وجود دارند که مهارکننده‌های عصبی "گابا" را آزاد می‌کنند [۱۱]. گابا علاوه بر نقش مهارکنندگی عصبی در مغز نقش تنظیم‌کنندگی تعادل انرژی و کنترل وزن را به عهده دارد [۱۲-۱۶]. تحقیقات انجام شده در مدل حیوانی نشان دادند که با تخریب رهاسازی گابا در ناحیه هیپوتالاموس، موش‌ها به سرعت اضافه وزن پیدا کردند و میزان صرف انرژی در آن‌ها کاهش یافت [۱۷]، در حالی‌که در پژوهش دیگر تخریب مهارکننده‌های گابا منجر به کاهش مصرف مواد غذایی و وزن بدن موش‌ها گردید [۱۸] این تأییدی بر تأثیر هیپوتالاموس بر سلول‌های تنظیم‌کننده چربی و نقش مؤثر گابا در تنظیم انرژی و جذب مواد غذایی است. کاودیت که یکی از هسته‌های عقده‌های قاعده‌ای است به خصوص بخش پشتی یا خلفی این هسته نقش حیاتی در تنظیم رفتارهای بلعیدن و کنترل وزن بدن دارد [۱۹] و با چاقی و اضافه وزن در ارتباط است [۲۰-۲۳]. علاوه بر این مشخص شده است که کاودیت در بسیاری از فعالیت‌های شناختی مانند یادگیری [۲۴]، حافظه [۲۵]، شکل‌گیری عادات [۲۶] و حافظه کاری [۲۷، ۲۸] با کمک انتقال‌دهنده‌های عصبی گابا و گلوتامات نقش دارد. آسیب به نواحی آزادکننده انتقال‌دهنده عصبی گابا مانند کاودیت و هیپوتالاموس، نه تنها می‌تواند اختلالات شناختی به همراه داشته باشد بلکه باعث تغییراتی در کنترل وزن بدن می‌شود [۲۹، ۳۰]. پیشنهاد شده است که ورزش ممکن است که اختلالات حرکتی ناشی از بیماری پارکینسون را بهبود بخشد و این موضوع نه تنها روی مدل‌های حیوانی با آسیب‌های عصبی بلکه انسان‌های مبتلا به پارکینسون انجام شده است [۳۱-۳۴]. نتایج پیشین نشان داده‌اند که ورزش می‌تواند سرعت یادگیری و تثبیت حافظه را افزایش دهد و کاهش اجرای شناختی ناشی از آسیب مغزی را بهبود بخشد [۳۵]. فعالیت بدنی می‌تواند با تحریک سلول‌های بنیادی نقش قابل ملاحظه‌ای نه تنها در فاکتورهای رشدی بلکه بر عملکرد کلی بدن داشته باشد [۳۶].

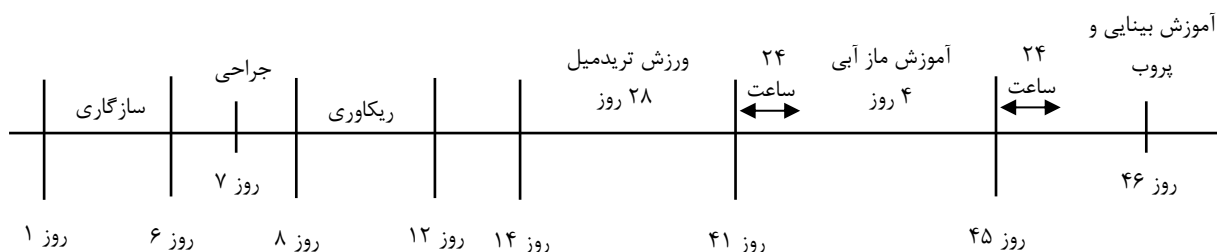
با توجه به نقش پررنگ عقده‌های قاعده‌ای در تنظیم و کنترل عملکردهای شناختی، حرکتی و وزن بدن، بررسی آسیب‌های احتمالی در این بخش از مغز و استفاده از ورزش اجباری به عنوان یکی از راهکارهای مناسب جهت بهبود این اختلالات، می‌تواند کمک بزرگی در پیشرفت‌های درمانی و کاهش هزینه‌های هنگفت در جامعه داشته باشد، از طرفی تا به امروز اطلاعات کافی در زمینه تعریف دقیق از نوع ورزش اجباری و شدت آن برای بیماران با آسیب‌های مغزی متمرکز بر ناحیه نئواستریاتوم وجود ندارد. در نتیجه هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر تزریق دو طرفه ایبوتونیک اسید در ناحیه نئواستریاتوم جهت تخریب دائمی این هسته و ورزش اجباری

عصبی می‌شود [۴۰]. این اسید از شرکت دارویی سیگما اولریخ از کشور آمریکا تهیه و مورد استفاده قرار گرفت. گروه شم مشابه با گروه تخریب جراحی شدند و به جای ایبوتونیک اسید تنها آب مقطر تزریق شد. حیوانات جراحی شده به منظور ریکاوری بعد از جراحی پنج روز در آزمایشگاه نگهداری شدند تا مراحل بعدی آزمایش روی آن‌ها انجام شود.



شکل ۱. تزریق دوطرفه ایبوتونیک به داخل ناحیه استریاتوم بر اساس مختصات اطلس پاکسینوس

برنامه ورزش اجباری تردمیل. در برنامه تمرینی (دویدن روی تردمیل) از دستگاه تردمیل مخصوص موش صحرایی استفاده شد. برای انجام تمرین دویدن با تردمیل، ابتدا موش‌های مورد نظر (گروه کنترل، جراحی و ورزش و گروه ورزش) یک روز پیش از شروع تمرین به مدت ۱۵ دقیقه با دستگاه تردمیل آشنا شده و روش دویدن روی تردمیل را یاد گرفتند (شکل ۱). برنامه دویدن روی تردمیل در تمام مراحل آزمایش یکسان و روزانه به مدت ۳۰ دقیقه به صورت افزایشی (۱۰ دقیقه با سرعت ۴ متر در دقیقه، ۱۰ دقیقه با سرعت ۷ متر در دقیقه، ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه) با شیب صفر درجه تعیین شد [۴۲، ۴۱]. رت‌ها با شدت کم ۲۸ روز ورزش اجباری تردمیل داشتند (شکل ۲).



شکل ۲. بازه زمانی آزمایش‌ها

مخزن فلزی حلقوی با دیواره مشکی (به قطر ۱/۵ و ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر) است که تا ارتفاع ۳۰ سانتی‌متری آن از آب 21 ± 2

تمامی آزمایشات پژوهش حاضر از قوانین اخلاقی "استاندارد آزمایشات حیوانی هلسنکی" و اصول پذیرفته شده بین‌المللی تبعیت می‌کند [۳۸].

ابزار تحقیق. ابزار مورد استفاده در این تحقیق شامل ترازوی دیجیتال با دقت 0.001 گرم برای توزین‌های مورد نیاز، کولیس دیجیتالی با دقت 0.1 میلی‌متر برای اندازه‌گیری ابعاد مورد نیاز، دستگاه ماز آبی مورس برای ارزیابی توانایی یادگیری فضایی و حافظه حیوان مورد استفاده قرار می‌گیرد. لازم به ذکر است، همه اندازه‌گیری‌های مربوط به شاخص‌های آتروپومتریکی و عملکرد حرکتی آزمودنی‌ها به طور یکسان در ساعات مشخصی از روز (۸-۱۰) صبح انجام شد.

دستگاه جراحی استریوتکسیک، سرنگ همیتون به منظور تزریق میکرو در دوطرف مغز حیوان نیز فراهم و استفاده شد.

روش اجرا

جراحی استریوتکسیک و تزریق درون مغز. به منظور ایجاد تخریب در ناحیه نئواستریاتوم با تزریق درون صفاقی مخلوطی از بی‌هوش‌کننده‌های کتامین ($5\text{mg}/100$ از وزن بدن موش) و زایلازین ($1\text{mg}/100$ از وزن بدن موش) حیوانات بی‌هوش و پس از تمیز و ضدعفونی کردن سر در حد فاصل گوش‌ها و چشم‌ها، پوست این ناحیه برداشته شد تا جمجمه نمایان شود و به کمک اطلس پاکسینوس (۱۹۸۶) موقعیت نئواستریاتوم مشخص شد

($AP = 0/35\text{mm}$ نسبت به برگما و $ML = \pm 3/05\text{mm}$ نسبت به خط میانی) سپس با استفاده از مته دندان‌پزشکی دو سوراخ در دو طرفه جمجمه در ناحیه‌های تعیین شده ایجاد و ایبوتونیک اسید با استفاده از سرنگ همیتون $1\mu\text{l}$ (با غلظت $5\mu\text{g}$ حل شده در $1\mu\text{l}$ آب مقطر) با عمق $5/5\text{mm}$ به آرامی و در مدت سه دقیقه در ناحیه استریاتوم موش‌ها تزریق شد و دو دقیقه به منظور جذب دارو در این ناحیه منظور شد (شکل ۱). ایبوتونیک اسید مشابه با گلوتامات بوده و هسته سلول‌های عصبی را از بین می‌برد [۳۹]، ایبوتونیک اسید با افزایش تحریک‌پذیری سلول نسبت به نشر کلسیم باعث از بین رفتن دائمی سلول

آموزش بینایی و پروپ
آموزش ماز آبی ۲۴ ساعت
روز ۴
ورزش تردمیل ۲۸ روز
ریکاوری ۷ روز
سازگاری ۱ روز
روز ۶
روز ۸
روز ۱۲
روز ۱۴
روز ۴۱
روز ۴۵
روز ۴۶

آموزش‌های رفتاری. برای آزمون یادگیری و حافظه فضایی از ماز آبی مورس استفاده شد. ماز آبی مورس شامل یک

تصادفی و با استفاده از نرم‌افزار SPSS ورژن ۲۲ ارزیابی گردید. همه شکل‌ها با نرم‌افزار گریفید پریم و اکسل ۲۰۱۰، طراحی و سطح معنی‌داری $P < 0.05$ پذیرفته شد.

نتایج

الف) مرحله یادگیری - گروه کنترل، شم، آسیب استریاتوم، ورزش، شم + ورزش و آسیب استریاتوم + ورزش. در مرحله یادگیری نتایج آزمون آنوا با اندازه‌های تکراری تفاوت معنی‌داری را در بین روزهای اکتساب در زمان سپری شده ($F(3,42) = 156/00, P < 0.0001$) و مسافت طی شده ($F(3,42) = 241/4, P < 0.0001$) مشخص کرد (شکل ۳-الف و ب). آزمون پست هاک بونفرونی نشان داده است که زمان سپری شده و مسافت طی شده در همه گروه‌ها در روز اول، به طور معنی‌داری در مقایسه با روز چهارم کاهش یافته است (شکل ۳-الف؛ زمان سپری شده: $P < 0.0001$ در روز اول، $P < 0.0001$ در روز دوم، $P = 0.0006$ در روز سوم، $P = 0.003$ در روز چهارم؛ مسافت طی شده: $P = 0.01$ در روز اول، $P = 0.02$ در روز دوم، $P = 0.007$ در روز سوم) و این بیانگر این است که گروه‌ها به معیار یادگیری دست یافتند.

شکل ۳. زمان سپری شده (الف) و مسافت طی شده (ب) در بین گروه‌ها (کنترل، شم، آسیب استریاتوم، ورزش، شم + ورزش و آسیب استریاتوم + ورزش) در چهار روز اکتساب ماز آبی موریس. میانگین داده‌ها در همه گروه‌ها بین روز اول، روز دوم، سوم و چهارم به طور معنی‌داری کاهش یافته است و این بیانگر روند یادگیری می‌باشد.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که میانگین زمان سپری شده ($F(5,42) = 12/37, P = 0.0001$) و مسافت طی شده ($F(5,42) = 4/65, P = 0.003$) در روزهای اکتساب در گروه آسیب استریاتوم به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه شم افزایش یافته است (شکل ۴ الف و ب). بنابراین، تزریق ایبوتونیک اسید در ناحیه استریاتوم منجر به تخریب حافظه و یادگیری فضایی شده است. در حالی‌که، در زمان سپری شده ($F(5,42) = 30/37, P < 0.0001$) و مسافت طی شده ($F(5,42) = 6/88$) در بین دو گروه آسیب استریاتوم و آسیب استریاتوم + ورزش تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. بنابراین ورزش اجباری با شدت متوسط و به مدت چهار هفته نتوانسته است اختلال حافظه و یادگیری فضایی ناشی از تخریب استریاتوم را بهبود بخشد. از طرفی هیچ تفاوت معنی‌داری در میانگین زمان سپری شده و مسافت طی شده در روزهای آموزش بین گروه‌های کنترل، شم، ورزش و شم + ورزش وجود نداشت ($P > 0.05$) (شکل ۴-ب).

درجه سانتی‌گراد پر شده است. یک سکوی مدور (به قطر ۱۰ و ارتفاع ۲۸ سانتی‌متر) حدود ۲ سانتی‌متر زیر سطح آب در مرکز یکی از ربع دایره‌های از پیش تعیین شده قرار داده می‌شود. آزمایش‌کننده، رایانه و شکل‌های راهنمای خارج از ماز در سراسر آزمایش ثابت هستند. حرکت و رفتار حیوان به وسیله نرم‌افزار اتوویژن و یک دوربین که در بالای مخزن قرار می‌گیرد ردیابی و ثبت می‌شود بدین ترتیب مسیر شنای موش در هر بار آموزش ثبت شده و متغیرهای زیر اندازه‌گیری می‌شوند:

- مدتی که طول می‌کشد تا حیوان سکوی پلکسی گلاس (سکوی پنهان) را پیدا کند.
- طول مسافت پیموده شده که موش در هر بار آموزش شنا می‌کند.

روش آموزش، آزمون بینایی و پروب در ماز آبی موریس برای بررسی یادگیری و حافظه فضایی مطابق با پروتکل اجرایی پژوهش انجام شده در گذشته اجرا شد [۴۳،۴۲].

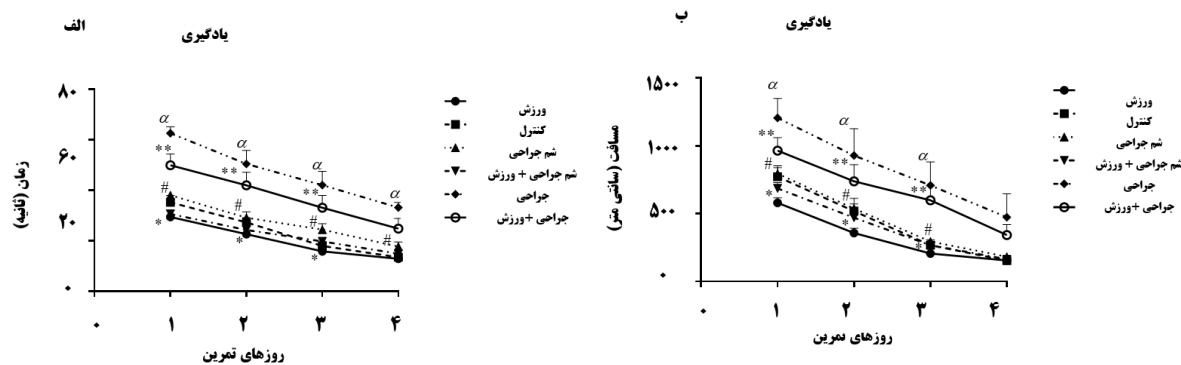
آزمون سکوی آشکار. آزمون سکوی آشکار (شامل یک بلوک چهار تلاش برای هر رت در آن بلوک می‌باشد). یک ساعت بعد از آزمون پروب، آزمون سکوی آشکار گرفته شد. حیوان در استخر به مدت ۹۰ ثانیه قرار گرفت تا در این مدت خودش را به سکوی مشخص شده با علامت سفید برساند. سکو در ربع جنوب شرقی تانک قرار گرفته بود. سکو در سطح یک و نیم سانتی‌متری سطح آب قرار داشت [۴۴]. علاوه بر این، این آزمون به منظور ارزیابی انگیزه رت‌ها برای فرار از آب و پیدا کردن و خروج از تانک مورد استفاده قرار گرفت [۴۵].

برای اندازه‌گیری تغییرات وزن بدن و مغز از ترازوی دیجیتال به گرم روزانه اندازه‌گیری شد و برای اندازه‌گیری طول بدن، طول دم (از شروع دم تا انتها) و طول سر (فاصله بین بینی تا شروع گوش حیوان) از کولیس دیجیتال استفاده شد [۴۶]. برای اندازه‌گیری طول بدن از شیوه کرون - رامپ استفاده شد [۴۸،۴۷]. در شیوه کرون رامپ حد فاصل بین دو گوش و محل بیرون آمدن دم حیوان به عنوان طول بدن ارزیابی می‌شود.

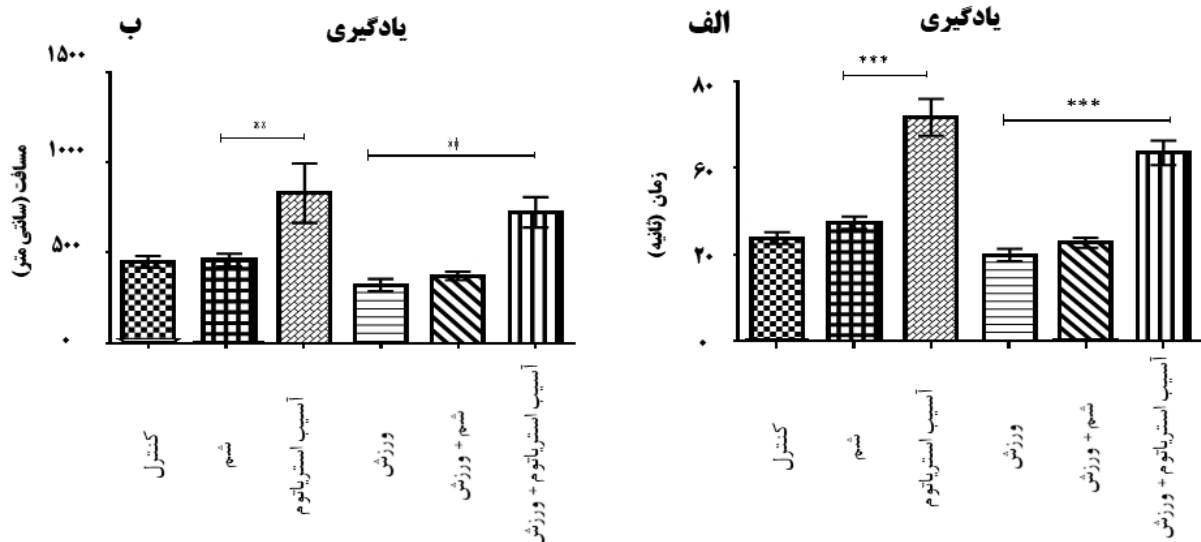
تجزیه و تحلیل آماری. نتایج شکل‌ها به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد ارائه شده است. شاخص یادگیری فضایی در چهار روز دوره اکتساب با آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌های تکراری (گروه * چهار روز اکتساب)، به منظور مشخص کردن میانگین شاخص‌های یادگیری در چهار روز از آنوا دوطرفه تصادفی و برای ارزیابی سلامت بینایی و نتایج حافظه گروه‌ها از آزمون آنوا دو طرفه تصادفی استفاده شد. آزمون پست هاک بونفرونی برای مشخص کردن تفاوت بی‌گروه‌ها در آزمون آنوا با اندازه‌های تکراری و از آزمون توکی به منظور تعیین تفاوت‌های بین گروهی در آزمون آنوا دو طرفه

ب) آزمون بینایی. همه حیوانات مکان سکوی پنهان را بعد از چهار روز تمرین یاد گرفتند. در آزمون بینایی توانایی و سلامت بینایی حیوانات مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. نتایج نشان داد که هیچ تفاوت معنی‌داری در هماهنگی بینایی- حرکتی حیوانات وجود نداشت و همه حیوانات قادر بودند سکوی آشکار را با توجه به علائم استفاده شده پیدا کنند.

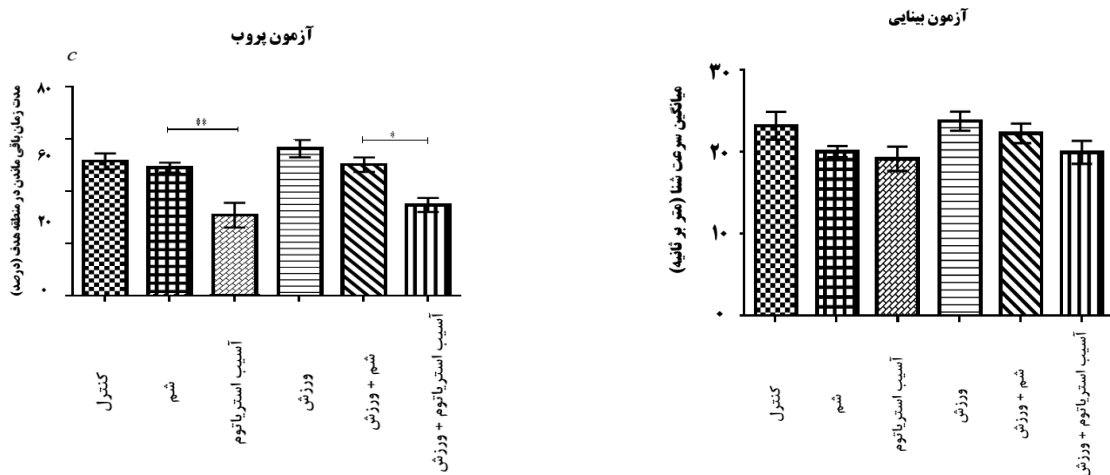
شکل ۵. میانگین سرعت طی شده در هنگام شنا کردن در آزمون بینایی در شش گروه (کنترل، شم، آسیب استریاتوم، ورزش، شم + ورزش و آسیب استریاتوم + ورزش). (ج) آزمون پروب. در آزمون پروب، توانایی حافظه فضایی حیوانات در روز پنجم مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج آزمون آنوا یک طرفه مشخص کرد که تفاوت معنی‌داری در میانگین درصد زمان سپری شده در منطقه هدف در بین گروه‌ها وجود داشت ($F(5,42)=10/55, P=0/0001$). آزمون پست هاک توکی نشان داد که این درصد زمان سپری شده در منطقه هدف در گروه جراحی به طور قابل معنی‌داری در مقایسه با گروه شم جراحی کاهش یافته است ($P=0/003, 10/55$). علاوه بر این، درصد زمان سپری شده در منطقه هدف در به طور معنی‌داری در گروه شم + ورزش در مقایسه با گروه آسیب استریاتوم + ورزش افزایش یافته بود ($P=0/01$).



شکل ۳. زمان سپری شده (الف) و مسافت طی شده (ب) در بین گروه‌ها (کنترل، شم، آسیب استریاتوم، ورزش، شم + ورزش و آسیب استریاتوم + ورزش) در چهار روز اکتساب ماز آبی موریس. میانگین داده‌ها در همه گروه‌ها بین روز اول، روز دوم، سوم و چهارم به طور معنی‌داری کاهش یافته است و این بیانگر روند یادگیری می‌باشد.

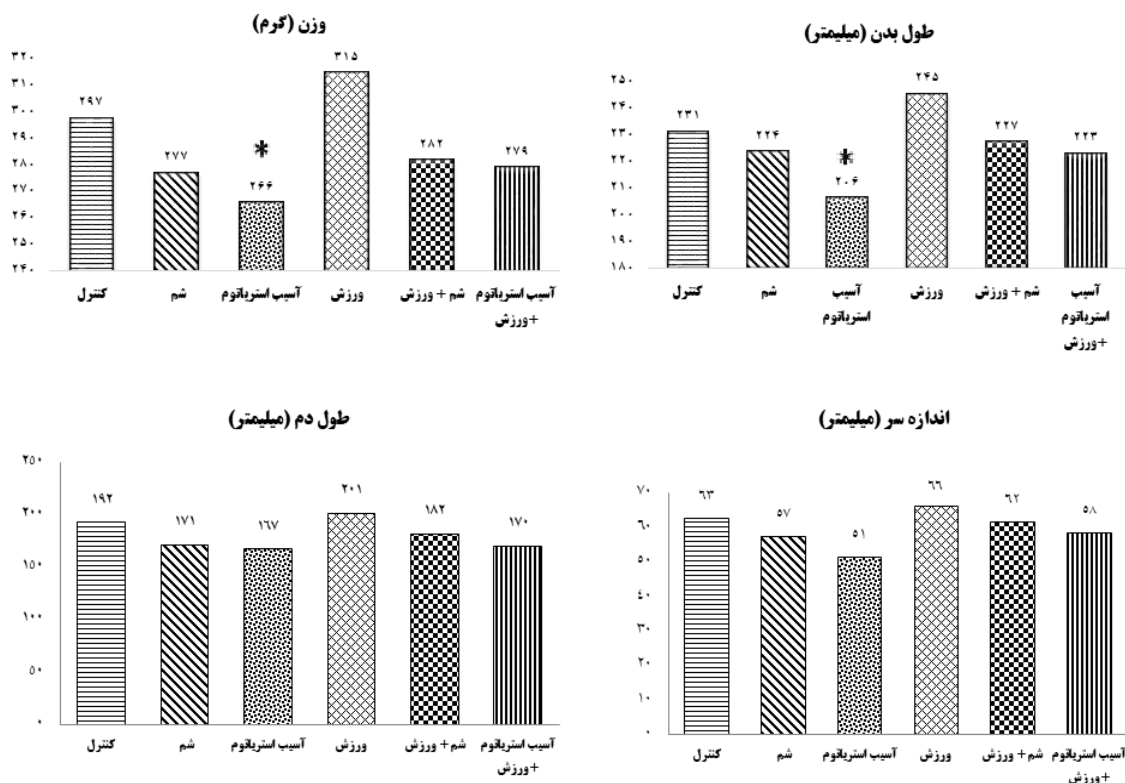


شکل ۴. میانگین زمان سپری شده (الف) و مسافت طی شده (ب) برای پیدا کردن سکو در شش گروه. بین گروه های ورزش و آسیب استریاتوم + ورزش، و گروه های شم و آسیب استریاتوم) در روزهای آموزش ماز آبی موريس تفاوت آماری معنی داری وجود دارد. ($p < 0.01$), ($p < 0.001$).



شکل ۶. درصد زمان سپری شده در منطقه هدف در آزمون پروب در بین شش گروه. تفاوت آماری معنی داری بین گروه های آسیب استریاتوم + ورزش و شم + ورزش، و گروه های شم و آسیب استریاتوم وجود دارد.

شکل ۵. میانگین سرعت طی شده در هنگام شنا کردن در آزمون بینایی در شش گروه (کنترل، شم، آسیب استریاتوم، ورزش، شم + ورزش و آسیب استریاتوم + ورزش).



شکل ۷. مقایسه میانگین پارامترهای آنترپومتریکی رت ها (وزن (الف)، طول بدن (ب)، طول دم (ج) و اندازه سر (د)). بین گروه آسیب استریاتوم با سایر گروه ها (کنترل، شم، ورزش، شم + ورزش، و آسیب استریاتوم + ورزش) تفاوت معنی دار مشاهده می شود ($p < 0.05$).

ورزش بیانگر این موضوع است که ورزش سبک نتوانسته است تخریب یادگیری و حافظه فضایی ناشی از تزریق ایبوتونیک اسید در ناحیه نئواستریاتوم را بهبود بخشد. تخریب یادگیری و حافظه فضایی با تزریق ایبوتونیک اسید در ناحیه نئواستریاتوم که از هسته های عقده های قاعده ای است بیانگر نقش برجسته این هسته در عملکردهای شناختی (یادگیری و حافظه فضایی) می باشد. یافته های پژوهش ویشواو، میتلمن، بانچ و دونت (۱۹۸۷)، از نتایج تحقیق حاضر حمایت می کند. آن ها نشان دادند که، تخریب ناحیه استریاتوم به اکتساب و به خاطر آوردن سکوی پنهان در پروتکل دیگری از ماز آبی موريس آسیب می زند [۴۲]. گودمن و پاکارد (۲۰۱۶) در کتاب خود نشان دادند که عقده های قاعده ای در تنظیم عملکردهای شناختی از جمله یادگیری و حافظه نقش دارند [۷]. نتایج پژوهش باتیا (۲۰۲۰)، نشان داد که عقده های قاعده ای از طریق انتقال دهنده های عصبی با بخش های مختلف هیپوکامپ در ارتباط هستند و این ارتباط در شکل گیری و تثبیت یادگیری و حافظه نقش مهمی دارد. از این رو تخریب این ناحیه منجر به اختلال یادگیری و حافظه می شود [۲]. برون و همکاران (۲۰۱۹) در پژوهش اخیر خود نشان دادند که، اختلال در استریاتوم باعث آسیب به فرایند یادگیری می شود [۴۹]. از

بحث و نتیجه گیری

پژوهش حاضر به بررسی تأثیر تزریق دو طرفه ایبوتونیک اسید در ناحیه نئواستریاتوم و ورزش اجباری بر عملکرد شناختی و ویژگی های آنترپومتریکی موش های صحرایی نر پرداخت. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که همه گروه ها در چهار روز آموزش ماز آبی موريس به یادگیری دست یافتند، به عبارتی همه گروه ها مکان سکوی پنهان را یاد گرفتند و در روز آخر در مقایسه با روز اول در زمان و مسافت کمتری سکو را پیدا کردند، هر چند که گروه جراحی دیرتر از سایر گروه ها این معیار را کسب کرد. عدم تفاوت معنی دار در بین گروه های دسته اول نشان می دهد که مداخلاتی چون تزریق آب مقطر در ناحیه نئواستریاتوم و دستگاه تردمیل در سوگیری نتایج تحقیق اثری نداشته است. وجود تفاوت بین گروه های دسته دوم بیانگر این است که تزریق ایبوتونیک اسید در ناحیه نئواستریاتوم منجر به تخریب یادگیری و حافظه فضایی موش ها شد و این نتیجه نقش مهم ناحیه نئواستریاتوم را در یادگیری و حافظه فضایی مشخص می کند. علاوه بر این تفاوت بین گروه های دسته سوم نشان می دهد که ورزش سبک می تواند در مقایسه با گروه کنترل خود یادگیری و حافظه فضایی بهبود بخشد و تأثیر مثبتی داشته باشد. عدم تفاوت بین گروه آسیب استریاتوم و گروه آسیب استریاتوم

بلندمدت بر یادگیری فضایی همخوانی نداشت. این اختلاف ممکن است به زمان اجرای برنامه تمرینی در طول روز و یا فصل تمرین مرتبط باشد. از طرفی با نتایج تحقیق آن‌ها در مورد نقش مثبت ورزش کم‌شدت بر بهبود حافظه فضایی همسو بود [۵۸].

آنالیز نتایج دو گروه آسیب استریاتوم و گروه آسیب استریاتوم و ورزش تفاوتی معنی‌داری نه در یادگیری و نه در حافظه فضایی را نشان نداد و بیانگر این است که ورزش سبک نتوانسته است اختلال یادگیری و حافظه فضایی ناشی از تخریب نئواستریاتوم را بهبود بخشد. نتایج تحقیق پوتر، یان، اوتنیتز، موگان و ون و همکاران (۲۰۱۰)، نشان داد که دویدن آزادانه و ارادی روی چرخ توسط مدل‌های حیوانی موش نمی‌تواند اختلالات عملکردی و شناختی ناشی از بیماری هانتینگتون که نوعی از اختلالات عقده‌های قاعده‌ای است را بهبود بخشد [۵۹]. از آنجایی که ورزش به عنوان محرک شکل‌گیری سلول‌های عصبی در بیماری‌های سیستم عصبی مطرح شده است، در پژوهش کالابرسی و همکاران (۲۰۱۶)، این‌که آیا ورزش هوازی می‌تواند اختلالات ایجاد شده ناشی از هانتینگتون را در تولد سلول‌های عصبی هیپوکامپ در مدل‌های حیوانی جبران کند، مورد بررسی قرار گرفت. نتایج تحقیق آن‌ها نشان داد که ورزش نمی‌تواند تکثیر سلول‌های جدید عصبی هیپوکامپ را در مدل حیوانی هانتینگتون تحریک کند [۶۰]. موری، ساچلی، انگ و استویسل (۲۰۱۴)، نشان دادند که ورزش منجر به بهبود سلامت عمومی سالمندان شده و آسیب‌های شناختی ناشی از بیماری‌های سیستم عصبی را جبران می‌کند و نتایج پژوهش حاضر با نتایج تحقیق آن‌ها ناهمسو است [۶۰]. پژوهش‌های اخیر فعالیت بدنی و ورزش را به عنوان یک فاکتور مهم در تقویت و بهبود عملکردهای شناختی ناشی از آسیب سیستم عصبی معرفی می‌کنند. هم‌چنین شواهد نشان داده‌اند که نوع ورزش (اجباری و ارادی) و مدت زمان فعالیت بدنی در شکل‌گیری اعصاب هیپوکامپ [۶۱] و تکثیر سلول‌های عصبی شکنج‌های دندریتی کمک می‌کند [۵۷]. تناقض موجود در یافته‌های این تحقیق با پژوهش‌های پیشین مبنی بر عدم تأثیر ورزش کم‌شدت بر بهبود اختلالات شناختی ناشی از تخریب عقده‌های قاعده‌ای ممکن است به مدت زمان برنامه تمرینی مربوط باشد. از طرفی همان‌طور که مطرح شد نوع ورزش نیز می‌تواند عامل دیگری بر این اختلاف باشد، ورزش ارادی به دلیل آزادانه بودن در شروع حرکت و کم کردن شرایط استرس‌زا برای حیوانات ممکن است نقش متفاوتی در مقایسه با ورزش اجباری ایفا کند. در ورزش اجباری مانند دویدن روی تردمیل محرک شوک به منظور واداشتن حیوان،

طرفی پاکارد و ام سی گنوی (۱۹۹۲)، در تحقیق خود نشان دادند که تخریب استریاتوم تأثیری بر اکتساب نداشته و یادگیری به صورت نرمال و بدون آسیب اتفاق می‌افتد که نتایج تحقیق آن‌ها با نتایج تحقیق پژوهش حاضر ناهمسو است [۵۰]. علت این اختلاف ممکن است مربوط به ناحیه جراحی شده در عقده‌های قاعده‌ای باشد زیرا با توجه به مقالات انجام شده بخش‌های مختلف استریاتوم نقش‌های متفاوتی در عملکردهای شناختی و حرکتی دارند [۵۱-۵۳]. علاوه بر این، این اختلاف ممکن است مربوط به نوع ابزار مورد استفاده و آزمون‌های رفتاری گرفته شده جهت ارزیابی متغیرها باشد.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ورزش اجباری کم‌شدت می‌تواند روند یادگیری در روزهای اکتساب را تقویت کند و این برنامه تمرینی به موش‌ها کمک کرد تا علایم فضایی یاد گرفته شده را بیش‌تر از گروه کنترل در حافظه خود حفظ کنند. تعداد زیادی از پژوهش‌ها نشان داده‌اند که ورزش می‌تواند بسیاری از بیماری‌های قلبی-عروقی، چاقی مزمن، دیابت نوع دو، کاهش عملکردهای شناختی و سایر بیماران را بهبود بخشد [۳۳، ۳۵، ۵۴، ۵۵]. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که ورزش نقش بسیار مهمی در تقویت و شکل‌گیری مسیرهای عصبی و افزایش خون‌رسانی به سیستم عصبی که ایمنی و حمایت بزرگی را در بدن به دنبال خواهد داشت، دارد [۳۴، ۴۱]. هم‌چنین مشخص شده است که ورزش‌های هوازی مانند ورزش تردمیل می‌توانند به شکل‌گیری پروتئین‌های ساختاری سیستم عصبی از جمله قشر حرکتی، هیپوکامپ، عقده‌های قاعده‌ای و مخچه کمک کنند و عملکردهای حرکتی و شناختی (یادگیری) را بهبود بخشند [۴۱]. پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که فعالیت بدنی با یادگیری و حافظه فضایی در هیپوکامپ مرتبط است. از طرفی این پژوهش‌ها نقش مثبت ورزش را در بهبود حافظه و ارتباط آن با حجم و شکل‌گیری هیپوکامپ نشان داده‌اند. تغییرات مرتبط با فعالیت ممکن است منجر به تغییراتی در انتقال‌دهنده‌های عصبی تحریکی (گلوتامات) و یا سیناپس‌های مهارتی گابا شود [۵۶، ۵۷]. ورزش اجباری و اختیاری می‌توانند در شکل‌گیری و حجم سلول‌های عصبی هیپوکامپ نقش مستقیم داشته باشند [۵۷]. ممکن است فعالیت بدنی در تولید بی‌دی ان اف، که عامل مهمی در شکل‌پذیری و ساخت سلول‌های عصبی جدید است، نقش داشته باشد [۳۵]. با توجه به پژوهش‌های انجام شده و نتایج مبنی بر نقش مثبت ورزش بر عملکرد مغز نتیجه پژوهش حاضر با نتایج پژوهش‌های پیشین هم‌راستا است، به عبارتی ورزش کم‌شدت در این پژوهش توانسته عملکرد شناختی مغز را تقویت کند. از طرفی یافته‌های پژوهش حاضر با پژوهش زیدآبادی و همکاران (۲۰۱۴)، مبنی بر عدم تأثیر ورزش

تحقیقات اختلالات سیستم عصبی مشخص کرده است که آسیب در بخش‌های عصبی دارای گیرنده‌های دوپامین رفتارهای سوخت و ساز در بدن را تحت‌تاثیر قرار می‌دهد که این مطالعات سندی بر نقش استریاتوم بر کنترل وزن و شاخص‌های جسمانی است [۶۷،۶۶]. تحقیقات سویاما و یادا (۲۰۱۸)، مشخص کرد که انتقال‌دهنده‌های عصبی گابا نقش بسزایی در تنظیم و کنترل جذب مواد غذایی دارند [۲۹] در نتیجه اختلال در رهاسازی این انتقال‌دهنده‌های عصبی می‌تواند باعث آسیب در این فرایند شود. بنابراین تفاوت معنی‌دار در طول و وزن بدن رت‌ها در پژوهش حاضر بعد از تخریب ناحیه نئواستریاتوم می‌تواند به علت آسیب در رهاسازی مهارکننده‌های گابا و یا گیرنده‌های این مهارکننده باشد.

با توجه به پژوهش‌های پیشین آسیب سیستم عصبی به ویژه نواحی عقده‌های قاعده و هیپوکمپ نقش بسیار مهمی در اختلالات حرکتی و شناختی ایفا می‌کنند. با توجه به نقش دوگانه عقده‌های قاعده در تنظیم رفتارهای حرکتی از جمله طرح‌ریزی حرکتی، اجرای تکالیف و عملکردهای شناختی مانند، یادگیری تکلیف و حافظه، بررسی اختلالات ناشی از آسیب به این ناحیه می‌تواند به محققان، درمانگران و متخصصین توان‌بخشی به منظور یافتن روش‌های درمانی کارآمدتر و مرتبط کمک کند. علاوه بر این بررسی بالینی اختلالات حرکتی و شناختی و استفاده از برنامه‌های تمرینی مناسب جهت بهبود این اختلالات، متخصصین ورزشی را در ارائه راه‌کارهای درمانی مناسب و کم‌هزینه به جامعه، یاری می‌دهد.

پیشنهاد می‌شود پژوهش‌ها آینده، عملکردهای شناختی این نوع مدل حیوانی با تخریب عقده‌های قاعده‌ای را با در نظر گرفتن مدت (مانند: شدت بالا و زمان طولانی‌تر) و نوع تمرین (مانند: ورزش‌های هوازی اختیاری و اجباری) متفاوت مورد بررسی قرار دهند. هم‌چنین می‌توان با در نظر گرفتن آزمون‌های حافظه‌ای که نیاز حرکتی کم‌تری دارند برای سنجش اختلالات شناختی در مدل‌های حیوانی به نتایج دقیق‌تری دست یافت.

این پژوهش در قالب طرح پژوهشی شماره ۲۸۲۰۱/۱/۳ با استفاده از اعتبارات پژوهشی دانشگاه تهران انجام شده است.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر در مرکز تحقیقاتی انسیتو پاستور ایران و با حمایت مالی دانشگاه تهران به شماره ۵-۱-۲۸۲۰۱ انجام شده است. از تمامی افرادی که در اجرای این پژوهش همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می‌کنیم.

حرکت رو به جلو، خلاف جهت نوارگردان استرس مضاعفی را برای حیوان ایجاد می‌کند. در نتیجه عامل استرس می‌تواند علایم آسیب‌های سیستم عصبی را تشدید کند یا احتمال ابتلا به سایر آسیب‌ها را تسریع ببخشد [۶۲،۵۵،۳۲،۳۱].

به طور کلی تمرین اجرای تکالیف نیازمند حافظه فضایی را بهبود می‌بخشد، این امر به وسیله افزایش شکل‌گیری و تولد سلول‌های عصبی جدید محقق می‌شود [۵۰]. در پژوهش حاضر ورزش اجباری کم‌شدت نتوانست یادگیری و حافظه فضایی ناشی از تخریب نئواستریاتوم با تزریق ایبوتونیک اسید را بهبود بخشد. ممکن است آزمون ماز آبی موریس آزمون مناسبی برای سنجیدن مداخلات آسیبی در ناحیه نئواستریاتوم در رت‌ها نباشد.

اندازه‌گیری‌های رشدی نشان داد که ورزش اجباری می‌تواند فاکتورهای رشدی از جمله طول و وزن بدن رت را بهبود بخشد. اما بر دو فاکتور رشدی قد و وزن تاثیر قابل ملاحظه‌ای داشته و با نتایج تحقیقات انجام شده در گذشته هم‌راستاست [۶۳،۳۶]. مطالعات متنوع و متناقضی در کنترل وزن بدن وجود دارد. کنترل وزن بدن یا جلوگیری از چاقی مزمن، نیازمند کنترل‌های شناختی و عصبی بر رفتارهای غذایی است. مشخص شده است که هسته کاودیت، به‌خصوص بخش پشتی این هسته نقش حیاتی در رفتارهای غذایی دارد که به طور قابل ملاحظه‌ای بر کنترل وزن بدن تاثیر می‌گذارد. ناکامورا و ایکوتا (۲۰۱۷) این‌که آیا کاودیت در تمایل به جلوگیری از چاقی مزمن در ارتباط است، را مورد بررسی قرار دادند. نتایج نهایی آن‌ها نشان داد که ارتباط معکوسی بین کاودیت و تمایل جلوگیری از چاقی مزمن وجود داشت. با توجه به این‌که کاودیت نقش مهمی در کنترل عملکردهای شناختی فرد دارد ممکن است تفاوت‌های فردی برای موفقیت در کنترل وزن بدن نیز حایز اهمیت باشد [۱۹]. این نتایج با نتایج پژوهش حاضر ناهمسو است و علت این اختلاف ممکن است به انجام پژوهش در بین انسان‌ها بوده حال این‌که پژوهش حاضر روی مدل حیوانی انجام شده است و روش کار و ابزارهای اندازه‌گیری کاملاً متفاوت بوده است. نتایج تحقیقات انجام شده توسط ولج و همکاران (۲۰۱۹) نشان داده است که انتقال‌دهنده‌های عصبی دوپامین و گیرنده‌های دوپامین در بخش پشتی استریاتوم مغز در اختلالات غذایی مانند آنوریکسیا در زنان و مردان تاثیرگذار است، افزایش تحریک‌پذیری گیرنده‌های دوپامین باعث افزایش مصرف انرژی و افزایش سوخت و ساز در بدن می‌شود [۶۴]. نتایج پژوهش آن‌ها همسو با نتایج پژوهش حاضر است. این تحقیقات هم در انسان‌ها و هم در مدل‌های حیوانی مورد بررسی قرار گرفته است [۶۵،۶۴]. علاوه بر این مطالعات انجام شده در

- 20: 484-496.
<https://doi.org/10.1038/nm.4495>
- [18] Kim ER, Wu Z, Sun H, Xu Y, Mangieri LR, Xu Y, et al. Hypothalamic non-AgRP, non-POMC GABAergic neurons are required for postweaning feeding and NPY hyperphagia. *J Neurosci* 2015; 35: 10440-10450.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1110-15.2015>
- [19] Nakamura Y, Ikuta T. Caudate-precuneus functional connectivity is associated with obesity preventive eating tendency. *Brain Connect* 2017; 7: 211-217.
<https://doi.org/10.1089/brain.2016.0424>
- [20] Carnell S, Gibson C, Benson L, Ochner C, Geliebter A. Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. *Obes Rev* 2012; 13: 43-56.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00927.x>
- [21] Pursey KM, Stanwell P, Callister RJ, Brain K, Collins CE, Burrows TL. Neural responses to visual food cues according to weight status: a systematic review of functional magnetic resonance imaging studies. *Front Nutr* 2014; 1: 7.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2014.00007>
- [22] Schlögl H, Horstmann A, Villringer A, Stumvoll M. Functional neuroimaging in obesity and the potential for development of novel treatments. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 695-705.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00475-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00475-1)
- [23] Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, Ferrari M, Quaresima V, Stoeckel L, et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *Neuroimage Clin* 2015; 8: 1-31.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.03.016>
- [24] Shohamy D, Myers C, Kalanithi J, Gluck M. Basal ganglia and dopamine contributions to probabilistic category learning. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 219-236.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.07.008>
- [25] Frank MJ, Loughry B, O'Reilly RC. Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: a computational model. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2001; 1: 137-160.
<https://doi.org/10.3758/CABN.1.2.137>
- [26] Liljeholm M, O'Doherty JP. Anything you can do, you can do better: neural substrates of incentive-based performance enhancement. *PLoS Biol* 2012; 10: e1001272.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001272>
- [27] Bäckman L, Nyberg L, Soveri A, Johansson J, Andersson M, Dahlin E, et al. Effects of working-memory training on striatal dopamine release. *Science* 2011; 333: 718.
<https://doi.org/10.1126/science.1204978>
- [28] Chatham CH, Frank MJ, Badre D. Corticostriatal output gating during selection from working memory. *Neuron* 2014; 81: 930-942.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.002>
- [29] Suyama S, Yada T. New insight into GABAergic neurons in the hypothalamic feeding regulation. *J Physiol Sci* 2018; 68: 717-722.
<https://doi.org/10.1007/s12576-018-0622-8>
- [30] Wang P, Zhang G. Hypothalamic AgRP neurons and the regulation of appetite and body weight: A review. *Chin Sci Bull* 2018; 63: 3059-3069.
<https://doi.org/10.1360/N972018-00413>
- [31] Fan B, Jabeen R, Bo B, Guo C, Han M, Zhang H, et al. What and how can physical activity prevention function on Parkinson's disease? *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020.
<https://doi.org/10.1155/2020/4293071>
- [32] Feng YS, Yang SD, Tan ZX, Wang MM, Xing Y, Dong F, et al. The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease. *Life Sci* 2020; 245: 117345.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117345>
- [33] Ferreira AFF, Binda KH, Singulani MP, Pereira CPM, Ferrari GD, Alberici LC, et al. Physical exercise protects against mitochondrial alterations in the 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 2020; 112607.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112607>
- [34] Oliveira LOD, da Silva PIC, Rodrigues Filho RP, Progênio RCS, de Oliveira VDPS, Silva RC, et al. Prior exercise protects against oxidative stress and motor deficit in a rat model of Parkinson's disease. *Metab Brain Dis* 2020; 35: 175-181.
<https://doi.org/10.1007/s11011-019-00507-z>
- [35] Johansson H, Hagströmer M, Grooten WJ, Franzén E. Exercise-Induced neuroplasticity in parkinson's disease: a
- [1] Smith Y, Galvan A. Non-human primate research of basal ganglia and movement disorders: advances and challenges. *J Neural Transm (Vienna)* 2018.
<https://doi.org/10.1007/s00702-018-1849-5>
- [2] Bhatia D. A study on basal ganglia circuit and its relation with movement disorders. *Oncol Based Inform Retriev Health Syst* 2020; 19-35.
<https://doi.org/10.1002/9781119641391.ch2>
- [3] Ilinsky I, Jouandet M, Goldman-Rakic P. Organization of the nigrothalamic system in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1985; 236: 315-330.
<https://doi.org/10.1002/cne.902360304>
- [4] Modaberi S, Shahbazi M, Naghdi N, Bagherzadeh A. The effects of mild forced treadmill exercise and GABA-B agonist on locomotor activity and anxiety-behavior in rats with striatum dysfunction. *Ann Appl Sport Sci* 2017; 5: 39-47.
<https://doi.org/10.29252/aassjournal.5.4.39>
- [5] Simonyan K, Cho H, Hamzehei Sichani A, Rubien-Thomas E, Hallett M. The direct basal ganglia pathway is hyperfunctional in focal dystonia. *Brain* 2017; 140: 3179-3190.
<https://doi.org/10.1093/brain/awx263>
- [6] Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V. Interaction between basal ganglia and limbic circuits in learning and memory processes. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22: S65-S68.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.017>
- [7] Goodman J, Packard M. Memory systems of the basal ganglia. *Handbook of Behavioral Neuroscience*. 24: Elsevier; 2016; p: 725-740.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00035-0>
- [8] Ou CY, Luo YN, He SN, Deng XF, Luo HL, Yuan ZX, et al. Sodium P-Aminosalicylic acid improved manganese-induced learning and memory dysfunction via restoring the ultrastructural alterations and γ -Aminobutyric acid metabolism imbalance in the basal ganglia. *Biol Trace Elem Res* 2017; 176: 143-153.
<https://doi.org/10.1007/s12011-016-0802-4>
- [9] Ferbinteanu J. Contributions of hippocampus and striatum to memory-guided behavior depend on past experience. *J Neuroscience* 2016; 36: 6459-6470.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0840-16.2016>
- [10] Pahng AR, Colombo PJ. Phosphorylation of tyrosine receptor kinase B in the dorsal striatum and dorsal hippocampus is associated with response learning in a water plus maze. *Behav Neurosci* 2017; 131: 33.
<https://doi.org/10.1037/bne0000177>
- [11] Vong L, Ye C, Yang Z, Choi B, Chua Jr S, Lowell BB. Leptin action on GABAergic neurons prevents obesity and reduces inhibitory tone to POMC neurons. *Neuron* 2011; 71: 142-154.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.028>
- [12] Meister B. Neurotransmitters in key neurons of the hypothalamus that regulate feeding behavior and body weight. *Physiol Behav* 2007; 92: 263-271.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.05.021>
- [13] Abbott CR, Kennedy AR, Wren AM, Rossi M, Murphy KG, Seal LJ, et al. Identification of hypothalamic nuclei involved in the orexigenic effect of melanin-concentrating hormone. *Endocrinology* 2003; 144: 3943-3949.
<https://doi.org/10.1210/en.2003-0149>
- [14] Clegg DJ, Air EL, Benoit SC, Sakai RS, Seeley RJ, Woods SC. Intraventricular melanin-concentrating hormone stimulates water intake independent of food intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R494-R499.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00399.2002>
- [15] Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pelleymounter MA, Cullen MJ, et al. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 1996; 380: 243-247.
<https://doi.org/10.1038/380243a0>
- [16] Rossi M, Beak SA, Choi SJ, Small CJ, Morgan DG, Ghatei MA, et al. Investigation of the feeding effects of melanin concentrating hormone on food intake-action independent of galanin and the melanocortin receptors. *Brain Res* 1999; 846: 164-170.
[https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)02005-3](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02005-3)
- [17] Campbell JN, Macosko EZ, Fenselau H, Pers TH, Lyubetskaya A, Tenen D, et al. A molecular census of arcuate hypothalamus and median eminence cell types. *Nat Neurosci* 2017;

- [53] Carmack, S. A., Koob, G. F., & Anagnostaras, S. G. (2017). Learning and Memory in Addiction. <https://doi.org/10.3389/fnmo.2016.00028>
<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809324-5.21101-2>
- [54] Moseley, Rachel. "The limbic system." (2018): 964-966. <https://doi.org/10.3389/fnmo.2016.00028>
<https://doi.org/10.4135/9781483392271.n299>
- [55] da Costa Daniele TM, de Bruin PFC, de Matos RS, de Bruin GS, Junior CMC, de Bruin VMS. Exercise effects on brain and behavior in healthy mice, Alzheimer's disease and Parkinson's disease model-A systematic review and meta-analysis. *Behav Brain Res* 2020; 383: 112488. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112488>
- [56] Garcia PC, Real CC, Ferreira AF, Alouche SR, Britto LR, Pires RS. Different protocols of physical exercise produce different effects on synaptic and structural proteins in motor areas of the rat brain. *Brain Res* 2012; 1456: 36-48. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.03.059>
- [57] Snigdha S, Prieto G. Exercise enhances cognitive capacity in the aging brain. Physical activity and the aging brain: Elsevier 2017; p: 161-172. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805094-1.00016-2>
- [58] Wanner P, Winterholler M, Gassner H, Winkler J, Klucken J, Pfeifer K, et al. Acute exercise following skill practice promotes motor memory consolidation in parkinson's disease. *Neurobiol Learn Mem* 2021; 178: 107366. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107366>
- [59] ZeidAbadi R AE, Naghdi N, Bluri R. The effect of short-term and long-term physical activity with very low intensity on learning and spatial memory in mice. *J Motor Behav* 2014; 6: 155-172 (Persian).
- [60] Potter MC, Yuan C, Ottenritter C, Mughal M, van Praag H. Exercise is not beneficial and may accelerate symptom onset in a mouse model of Huntington's disease. *PLoS Curr* 2010; 2. <https://doi.org/10.1371/currents.RRN1201>
- [61] Murray DK, Sacheli MA, Eng JJ, Stoessl AJ. The effects of exercise on cognition in Parkinson's disease: a systematic review. *Transl Neurodegener* 2014; 3: 5. <https://doi.org/10.1186/2047-9158-3-5>
- [62] McDonald RJ, White NM. A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behav Neurosci* 1993; 107: 3. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.107.1.3>
- [63] Orgeta V, McDonald KR, Poliakoff E, Hindle JV, Clare L, Leroi I. Cognitive training interventions for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011961.pub2>
- [64] Sanders L, Hortobágyi T, Karssmeijer E, Van der Zee E, Scherder E, Van Heuvelen M. Effects of low-and high-intensity physical exercise on physical and cognitive function in older persons with dementia: a randomized controlled trial. *Alzheimers Res Ther* 2020; 12: 1-15. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00597-3>
- [65] Welch AC, Zhang J, Lyu J, McMurray MS, Javitch JA, Kellendonk C, et al. Dopamine D2 receptor overexpression in the nucleus accumbens core induces robust weight loss during scheduled fasting selectively in female mice. *Mol Psychiatry* 2019; 10. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0633-8>
- [66] Frank GK, Bailer UF, Henry SE, Drevets W, Meltzer CC, Price JC, et al. Increased dopamine D2/D3 receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [¹¹C] raclopride. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 908-912. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.003>
- [67] Duncan L, Yilmaz Z, Gaspar H, Walters R, Goldstein J, Anttila V, et al. Significant locus and metabolic genetic correlations revealed in genome-wide association study of anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 850-858. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16121402>
- [68] Watson HJ, Yilmaz Z, Thornton LM, Hübel C, Coleman JR, Gaspar HA, et al. Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nat Genet* 2019; 51: 1207-1214. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0439-2>
- metasynthesis of the literature. *Neural Plast* 2020; 2020: 8961493. <https://doi.org/10.1155/2020/8961493>
- [36] Valenti MT, Dalle Carbonare L, Dorelli G, Mottes M. Effects of physical exercise on the prevention of stem cells senescence. *Stem Cell Rev Rep* 2020; 16: 33-40. <https://doi.org/10.1007/s12015-019-09928-w>
- [37] Goodyear MD, Krleza-Jeric K, Lemmens T. The declaration of Helsinki. *Br Med J Publish Group* 2007. <https://doi.org/10.1136/bmj.39339.610000.BE>
- [38] Zeman A, Hoefijzers S, Milton F, Dewar M, Carr M, Streatfield C. The GABAB receptor agonist, baclofen, contributes to three distinct varieties of amnesia in the human brain-A detailed case report. *Cortex* 2016; 74: 9-19. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.10.005>
- [39] Karthick C, Periyasamy S, Jayachandran KS, Anusuyadevi M. Intrahippocampal administration of ibotenic acid induced cholinergic dysfunction via NR2A/NR2B expression: implications of resveratrol against Alzheimer disease pathophysiology. *Front Mol Neurosci* 2016; 9: 28. <https://doi.org/10.3389/fnmo.2016.00028>
- [40] Babar E, Özgünen T, Melikov E, Polat S, Kaya M. The median raphe nucleus lesion attenuates amnesic effects of ketamine on short-term memory in rats. *J Islamic Acad Sci* 1994; 7: 241-246.
- [42] Kim SH, Kim HB, Jang MH, Lim BV, Kim YJ, Kim YP, et al. Treadmill exercise increases cell proliferation without altering of apoptosis in dentate gyrus of Sprague-Dawley rats. *Life Sci* 2002; 71: 1331-1340. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(02\)01849-0](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(02)01849-0)
- [43] Whishaw IQ, Mittleman G, Bunch ST, Dunnett SB. Impairments in the acquisition, retention and selection of spatial navigation strategies after medial caudate-putamen lesions in rats. *Behav Brain Res* 1987; 24: 125-138. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(87\)90250-6](https://doi.org/10.1016/0166-4328(87)90250-6)
- [44] Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc* 2006; 1: 848. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.116>
- [45] Azimi M, Gharakhanlou R, Naghdi N, Khodadadi D, Heyseiatlab S. Moderate treadmill exercise ameliorates amyloid-β-induced learning and memory impairment, possibly via increasing AMPK activity and up-regulation of the PGC-1α/FNDC5/BDNF pathway. *Peptides* 2018; 102: 78-88. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.12.027>
- [46] Lee B, Sur BJ, Kwon S, Jung E, Shim I, Lee H, et al. Acupuncture stimulation alleviates corticosterone-induced impairments of spatial memory and cholinergic neurons in rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 670536. <https://doi.org/10.1155/2012/670536>
- [47] Shahbazi M SM, Naghdi N, Farokhi A, Kazem Nejad A, Tahmasebi SH. The effect of two types of diet (zinc deficiency and iron deficiency) on some anthropometric indices (height and weight), brain growth and motor function of young rats. *Motor Sport Growth Learn (movement)* 2009; 1: 5-25. (Persian).
- [48] Namavar M, Bahmanpour S. Effect of cyclosporine on weight and crown-rump length of mice embryo. *Indian J Pharmace Sci* 2007; 69: 582. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.36953>
- [49] Zhou Y, Zhu Q, Ma W, Xia B, Xiao X, Zhao Y, et al. Prenatal vanadium exposure, cytokine expression, and fetal growth: A gender-specific analysis in Shanghai MCPC study. *Sci Total Environ* 2019; 685: 1152-1159. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.06.191>
- [50] Beroun A, Mitra S, Michaluk P, Pijet B, Stefaniuk M, Kaczmarek L. MMPs in learning and memory and neuropsychiatric disorders. *Cell Mol Life Sci* 2019; 1-22. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03180-8>
- [51] Packard MG, Knowlton BJ. Learning and memory functions of the basal ganglia. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25: 563-593. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142937>
- [52] Can SM, Barlas O. Improvement of spatial learning and memory impairments by fetal neural tissue transplantation in experimental rat model of Alzheimer's disease. *Bağcılar Med Bull Bağcılar Tıp Bülteni* 2019; 4: 67. <https://doi.org/10.4274/BMB.galenos.2019.07.012>

Effects of bilateral microinjections of ibotenic acid into neostriatal region and forced exercise on spatial learning and memory and anthropometric characteristics of male rats

Shaghayegh Modaberi (Ph.D)^{*1}, Mehdi Shahbazi (Ph.D)², Nasser Naghdi (Ph.D)³, Fazlollah Bagherzadeh (Ph.D)²
1 – Dept. of Sport Sciences, Faculty of Social Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran.
2 - Motor behavior and sport psychology department, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran.
3- Department of Physiology and Pharmacology, Pasteur, Institute of Iran, Tehran, Iran

* Corresponding author. +98 9386171908 modaberi@soc.ikiu.ac.ir

Received: 24 Aug 2020; Accepted: 15 Mar 2021

Introduction: Striatum is the major input site of the basal ganglia. Lesion of striatum caused motor and cognitive impairments. Recent evidence has suggested that physical activity can improve cognitive and learning disorders caused by brain damage. The present study examined the effect of bilateral microinjections of ibotenic acid into neostriatum of the BG and forced treadmill exercise on anthropometric characteristics and learning and spatial memory of male rats.

Materials and Methods: 48 male Wistar rats were randomly divided into six groups: Control, Sham-lesioned, Lesioned, Exercise, Exercise + Sham-lesioned and Exercise + lesioned. Lesion was made by bilateral microinjection of ibotenic acid into neostriatum. The exercise groups were subjected to a protocol of running on a treadmill for four weeks

Results: Findings showed that ibotonic acid microinjection significantly decreased learning and spatial memory ($P < 0.05$). Forced treadmill exercise could get better learning and spatial memory, but it could not significantly improve learning and spatial memory impairment induced by ibotenic acid injection in striatum. On the other hand, four weeks forced treadmill exercise enhanced anthropometric characteristics in lesion group ($P = 0.03$).

Conclusion: The present results suggest that striatum had a main role on learning and spatial memory, while four forced treadmill exercise could not improve spatial learning and memory impairment induced by ibotenic acid injection in striatum.

Keywords: Anthropometry, Exercise, Basal Ganglia, Learning, Spatial Memory, Rats
