

ارزیابی نقش هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال در اثرات کورتیکوسترون بر بخاطر آوری حافظه در موش سفید آزمایشگاهی

عباسعلی وفایی[✉] Ph.D.، علی رشیدی پور^{*} Ph.D.، الهام اخیانی^{*} M.D.،
عباسعلی طاهریان^{*} M.D.، حسن صادقی^{*} B.S.

چکیده

هدف: هدف از این مطالعه تعیین نقش هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال در اثرات کورتیکوسترون بر بخاطر آوری حافظه در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی بوده است.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۱۱۰ سرموش نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد. طی آزمایش ۱، ابتدا به صورت دوطرفه روی هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال، کانون راهنما قرار داده شد. یک هفته بعد موش در مدل یادگیری احترازی غیرفعال آموزش داده شد. داروی کورتیکوسترون (۰/۱، ۰/۵، ۱ و ۳ میکروگرم با ازاء هر طرف) ۳۰ دقیقه قبل از تست بخاطر آوری که ۴۸ ساعت بعد از آموزش انجام شده بود، به داخل هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال تزریق و سپس یادگرفته‌های حیوان با ملاک‌های ارزیابی مدت زمان نهفته قبل از اولین ورود و کل زمان طی شده در ناحیه روشن طی ۱۰ دقیقه سنجش شد و با گروه کنترل مقایسه گردید. در آزمایش ۲، یک هفته قبل از آموزش، تخریب هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال با داروی NMDA صورت گرفت و ۴۸ ساعت بعد از آموزش کورتیکوسترون ۳/۱ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن حیوان به صورت زیرجلدی تزریق شد و نتایج با گروه شاهد مقایسه گردید. همچنین در انتها اثرات احتمالی تخریب هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال بر فعالیت حرکتی حیوان مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد که تزریق کورتیکوسترون به داخل هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال بطور وابسته به دوز سبب اختلال در بخاطر آوری اطلاعات می‌شود ($P < 0/01$). همچنین اثرات تزریق سیستمیک کورتیکوسترون به دنبال تخریب آمیگدال تعدیل می‌شود ($P < 0/01$). ضمناً تخریب هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال اختلال حرکتی خاصی ایجاد نمی‌کند.

نتیجه‌گیری: یافته‌های فوق نشان می‌دهد که فعال شدن گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال نقش مهمی در بخاطر آوری اطلاعات بازی می‌کند. ضمناً هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال نقش مهمی در واسطه‌گری اثرات سیستمیک گلوکوکورتیکوئیدها بر بخاطر آوری حافظه دارد.

واژه‌های کلیدی: بخاطر آوری، یادگیری و حافظه، هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال، کورتیکوسترون، موش سفید آزمایشگاهی

مقدمه

یادگیری و حافظه از مباحثی است که در دو دهه اخیر مورد توجه بسیاری از پژوهشگران قرار گرفته است. ضمناً ثابت شده از عواملی که بر یادگیری و حافظه اثر می‌گذارد وقایع هیجانی هستند که اثرات آنها به خوبی حفظ می‌شود (۱). همچنین طی مطالعات اخیر یکسری از ساختمان‌های مغزی شناسایی شده‌اند که در تعدیل و ذخیره حافظه دخیل هستند و از آن جمله به نقش آمیگدال که یک کمپلکس هسته‌ای مهم مغزی بوده و در تعدیل و ذخیره حافظه مربوط به رویدادهای هیجانی دخالت دارد اشاره شده است (۲). آمیگدال از یک مجموعه چند هسته‌ای تشکیل شده که عمل واحدی ندارند (۳). در این میان هسته قاعده‌ای جانبی ظاهراً مکانی است که به طور اختصاصی در تعدیل ذخیره حافظه دخالت دارد (۴).

شواهد نشان داده که حافظه طولانی مدت تحت تاثیر محرک‌های هیجانی و به دنبال اثرات متقابل بین هورمون‌های اختصاصی و سیستم‌های فعال شده مغزی تنظیم می‌شود (۲). یکی از هورمون‌های مترشح ناشی از استرس در رت، گلوکوکورتیکوئیدها است که در پاسخ‌های رفتاری هیجانی ترشح شده و بدین وسیله به تطابق و سازگاری کمک می‌کند (۵). بنابراین تحریکات هیجانی رهایی هورمون از قشر غدد فوق کلیوی را فعال می‌کند (۶). گلوکوکورتیکوئیدها بدلیل لیپوفیلیک بودن فوراً وارد مغز شده و مستقیماً به دو نوع از گیرنده‌های داخل سلولی که گیرنده مینرالوکورتیکوئید (نوع ۱) و گیرنده گلوکوکورتیکوئید (نوع ۲) است متصل می‌شوند و در پاسخ به تجربیات استرس‌زا بر روی حافظه دو تأثیر اساسی و مهم از خود نشان می‌دهند:

۱- آنها به پاسخ‌های فوری نسبت به حوادث استرسی کمک می‌کنند.

۲- آنها به وسیله افزایش حافظه اخباری به دنبال تحریکات تجربی به پاسخ‌های آینده کمک می‌کنند (۶،۲).

یافته‌های قبلی نشان داده که خارج کردن غدد آدرنال (آدرنالکتومی) ۴-۵ روز قبل از آموزش با اختلال در حافظه همراه است و با تزریق بلافاصله بعد از آموزش دگزامتازون ۰/۳ میلی گرم

بازاء هر کیلوگرم) تأثیر آدرنالکتومی تقلیل پیدا می‌کند. از طرفی تخریب هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال اثر دگزامتازون را بر روی حافظه بلوک می‌کند. شواهد اخیر نشان داد که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در تعدیل ذخیره حافظه برای فرم یادگیری احترازی غیر فعال و هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال بطور قطعی در تعدیل ذخیره حافظه بوسیله گلوکوکورتیکوئیدها درگیر است. اگر چه مشخص نیست که آیا گلوکوکورتیکوئیدها مستقیماً در این هسته فعالیت می‌کنند یا بطور غیرمستقیم از طریق اتصال به گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی در دیگر نقاط مغز که در واکنش (اثر متقابل) با این هسته است عمل می‌کنند (۸،۷). تزریق آگونیسست گیرنده گلوکوکورتیکوئید (RU28362) بطور مستقیم بداخل هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال وابسته به دوز حافظه را افزایش داده و نشان می‌دهد که اثرات افزایش حافظه گلوکوکورتیکوئیدها حداقل در قسمتی بوسیله یک اتصال مستقیم از گلوکوکورتیکوئیدها به گیرنده‌هایشان در این هسته واسطه‌گری می‌شود (۹).

یافته‌های قبلی ما نشان داد که تزریق بعد از آموزش آگونیسست اختصاصی گلوکوکورتیکوئید (دگزامتازون) بطور سیستمیک ذخیره حافظه را در مدل یادگیری احترازی مکانی افزایش می‌دهد (۷) و تزریق بعد از آموزش آنتاگونیست اختصاصی گیرنده گلوکوکورتیکوئید به داخل بطن جانبی مغز، ذخیره حافظه را در مدل یادگیری احترازی غیر فعال کاهش می‌دهد (۹). همچنین مطالعات قبلی نشان داده که تخریب استریاتریمینالیس (راه اصلی ورودی و خروجی آمیگدال) اثرات تعدیل عصبی ناشی از تزریق سیستمیک گلوکوکورتیکوئیدها بعد از آموزش را بلوک کرده‌اند و پیشنهاد شده است که احتمالاً اطلاعات از هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال هماهنگ شده و در آنجا همگرایی پیدا کرده و در تثبیت حافظه نقش داشته است. ضمناً تخریب هسته آمیگدال اثرات افزایشی حافظه ناشی از تزریق گلوکوکورتیکوئیدها در هیپوکامپ و آمیگدال را در مدل یادگیری احترازی مهاری، بلوک می‌کند (۱۰). مطالعات فوق نشان می‌دهد که آمیگدال نقش مهمی در اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر تثبیت اطلاعات دارند.

از طرفی اثرات استرس و گلوکوکورتیکوئیدها بر روی بخاطرآوری

شدت و فرکانس مشخص از کف آن عبور می‌کند. این دستگاه در یک محل بدون سروصدا و رفت و آمد قرار می‌گیرد. دستگاه فوق ساخت شرکت مهندسی نورسا می‌باشد.

روش قرار دادن کانول روی آمیگدال. ابتدا موشها با داروی کتامین به میزان ۷۵ میلی گرم بازای هر کیلوگرم مخلوط با داروی رمپوان بمیزان ۱۴ میلی گرم با تزریق به صورت داخل صفاقی تحت بیهوشی قرار گرفتند، سپس جمجمه موش در دستگاه استروتاکس (Stoelting, USA) فیلکس شده و دو کانول از جنس استیل (شماره ۲۲ و طول ۱۲ میلی متر) برای هدف مورد نظر در هر دو طرف مغز و در هسته قاعده ای جانبی آمیگدال ($AP = -3.1$ mm و $ML = \pm 4.9$ و $DV = 8.3$) از سطح جمجمه قرار داده شد (۱۲). کانولها با کمک دویپچ ظریف عینک و اکریل دندانپزشکی فیکس شدند. برای بازنگهداشتن کانولها از ماندرن مسی داخلی آغشته به روغن معدنی استفاده شد و بلافاصله پس از جراحی برای جلوگیری از عفونت پنی‌سلین به میزان ۱۵۰۰۰-۳۰۰۰۰ واحد به صورت داخل عضلانی تزریق شد و تا زمان به هوش آمدن، موشها در درجه حرارت کنترل شده قرار گرفتند.

روش یادگیری احترازی غیرفعال.

الف. سازش یافتن. یک هفته بعد از جراحی موشها، ابتدا همه گروههای آزمایشی به دستگاه عادت داده شدند. به طوری که بعد از قرار دادن حیوان در قسمت روشن دستگاه در حالی که صورت آن پشت به درب بود وقتی که موش به طرف درب می‌چرخید درب بین دو قسمت تاریک و روشن باز شده و اجازه داده می‌شد حیوان وارد قسمت تاریک شود بلافاصله بعد از ورود حیوان به قسمت تاریک درب بسته شده و حیوان از قسمت تاریک گرفته و به قفس بازگردانیده شد. این کار ۳۰ دقیقه بعد و در ۳ مرحله تکرار گردید.

ب. آموزش (اکتساب یادگیری). ۳۰ دقیقه بعد از بار سوم سازش یافتن آموزش داده شد. به طوری که بلافاصله بعد از ورود موش به قسمت تاریک، درب بین قسمت روشن و تاریک بسته و شوک الکتریکی به شدت ۱ میلی‌آمپر و به مدت ۳ ثانیه از طریق سیمهای استیل تعبیه شده در کف قسمتها به حیوان اعمال

اطلاعات هنوز بخوبی مطالعه نشده و مکانیسم اثر آنها روشن نیست. حال با توجه به نقش آمیگدال در بخاطرآوری اطلاعات (۱۱) و حضور گیرندههای گلوکوکورتیکوئیدی در آن، احتمال دارد که فعال شدن این گیرندهها (در اثر تزریق موضعی یا سیستمیک گلوکوکورتیکوئیدها) اثرات گلوکوکورتیکوئیدها را بر بخاطرآوری اطلاعات وساطت نماید.

در این جا این سوال هم مطرح است که هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال چه نقشی در اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر بخاطرآوری حافظه دارد؟ بنابراین، این پژوهش در جهت جوابگویی به این سوال و رفع یکسری از تناقضات مطرح شده انجام شد و هدف ویژه آن تعیین نقش آمیگدال در اثرات کورتیکوسترون بر بخاطرآوری اطلاعات در موش سفید آزمایشگاهی در مدل یادگیری احترازی غیرفعال بوده است.

روش بررسی

حیوانات. برای انجام این تحقیق تجربی از ۱۱۰ سرموش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد که از انستیتو پاستور تهران تهیه شده بودند و در حیوانخانه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سمنان در شرایط کنترل شده درجه حرارت (۲۲-۲۴ درجه) و نور طبیعی (۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی) نگهداری می‌شدند و آب و غذا آزادانه و به اندازه کافی در اختیار آنها قرار داشت.

دستگاه یادگیری احترازی غیرفعال. این دستگاه یک جعبه پلکسی‌گلاس مکعب مستطیل با ابعاد ۹۱ سانتی‌متر طول و ۲۰ سانتی‌متر عرض در قسمت بالا و ۶/۴ سانتی‌متر در قسمت کف و ۲۰ سانتی‌متر عمق و حاوی دو قسمت است که یک بخش آن روشن و یک بخش آن تاریک است. ابعاد دو قسمت به ترتیب ۲۰×۳۱×۲۰ در قسمت روشن و ۲۰×۶۰×۲۰ در قسمت تاریک است که با یک درب ۸×۸ سانتی‌متری گیوتینی به هم راه دارند. در کف هر دو بخش میله‌های ضد زنگ با فاصله یک سانتی‌متر از هم قرار دارند و یک لامپ ۱۰۰ وات ۴۰ سانتی‌متر بالای قسمت روشن دستگاه قرار دارد. کف قسمت تاریک به یک مدار الکتریکی وصل است که با روشن شدن کلید، جریان الکتریکی با مدت،

گردید.

آزمایشها.

آزمایش ۱. هدف این آزمایش تعیین اثرات تزریق کورتیکوسترون با دوزهای مختلف به داخل آمیگدال روی به خاطرآوری اطلاعات در موش سفید آزمایشگاهی بود.

۵۰ سر موش که قبلاً بر روی آمیگدال آنها کانول راهنما قرار گرفته بود به طور تصادفی به پنج گروه آزمایشی تقسیم شدند:

۱- گروه کنترل که ۴۸ ساعت بعد از آموزش و ۳۰ دقیقه قبل از تست بخاطرآوری وهیکل به داخل آمیگدال تزریق گردید.

۲- گروه های تست ۴۸ ساعت بعد از آموزش و ۳۰ دقیقه قبل از تست بخاطرآوری کورتیکوسترون با دوزهای (۰/۱ و ۰/۵ و ۱ و ۳ میکرو گرم به ازاء هر طرف) به داخل آمیگدال تزریق گردید.

آزمایش ۲. هدف این آزمایش تعیین نقش آمیگدال در اثرات کورتیکوتیکوسترون محیطی روی به خاطرآوری اطلاعات در موش سفید آزمایشگاهی بود. ۶۰ سر موش که یک هفته قبل از آموزش تحت جراحی آمیگدال قرار گرفتند و به گروه های زیر تقسیم شدند.

۱- گروه Sham: موشهای این گروه نیم ساعت قبل از تست بخاطرآوری وهیکل (n= ۱۰) و یا کورتیکوسترون (n= ۲۰) ۳۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن زیر جلدی دریافت نمودند.

۲- گروه تخریب: موشهای این گروه نیم ساعت قبل از تست بخاطرآوری وهیکل (n= ۱۰) و یا کورتیکوسترون (n= ۲۰) ۳۱ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن زیر جلدی دریافت نمودند.

در انتها اثرات تخریبی هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال بر فعالیت حرکتی در همه حیواناتی که در طی آزمایش ۲ بررسی شدند، مورد ارزیابی قرار گرفت.

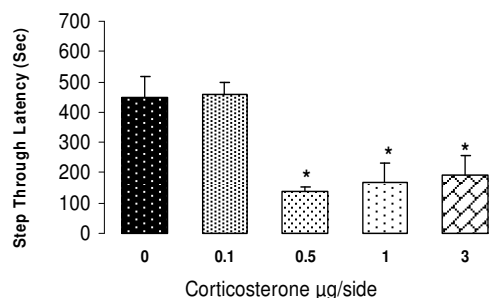
روش بررسی بافت‌شناسی. در پایان آزمایشها موشها با کتامین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم بیهوش شدند. سپس مغز موش از جمجمه خارج و برای ۳ روز در فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. سپس برشهای ۴۰ میکرومتری تهیه و با کریستال ویولت رنگ‌آمیزی و محل قرار گرفتن کانول زیر میکروسکوپ نوری بررسی شدند. نتایج بدست آمده از حیواناتی که محل کانول درست نبود، در تحلیل آماری استفاده نشد.

بعد از ۲۰ ثانیه موش از قسمت تاریک گرفته و موقتاً به قفس بازگردانیده شد و دو دقیقه بعد رفتار موش همانند قبل آزمایش شد. عدم ورود به قسمت تاریک در مدت ۱۲۰ ثانیه به عنوان اکتساب موفقیت‌آمیز در نظر گرفته شد. در غیر اینصورت با ورود حیوان به قسمت تاریک برای بار دوم درب بسته شد و حیوان برای بار دوم همان شوک بالا را دریافت کرد.

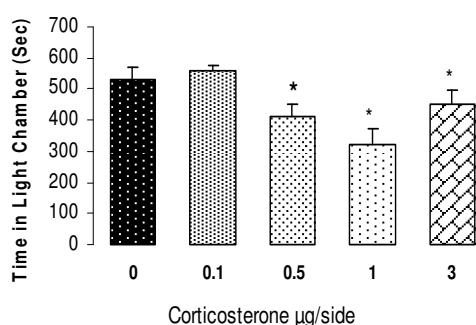
ج. تست بخاطرآوری. ۴۸ ساعت بعد از آموزش، موشها تحت تست به خاطرآوری قرار گرفتند. به نحوی که ابتدا حیوان در قسمت روشن قرار داده شد و پس از باز شدن درب گیوتینی زمان قبل از ورود برای اولین بار به داخل اتاق تاریک (Step-Through Latency, STL) و کل زمان صرف شده در خصوص حرکت موش در قسمت روشن (Total time in Light Chamber, TLC) به مدت ۶۰۰ ثانیه برای گروه‌های مختلف آزمایشی اندازه‌گیری شد و به طور دقیق ثبت گردید. لازم به ذکر است که هرچه STL و TLC بیشتر باشد، بیانگر حافظه بهتر است.

روش تخریب شیمیایی. بعد از جراحی و هسته‌یابی آمیگدال حیوانات بطور دو طرفه تحت تخریب شیمیایی قرار گرفتند. در این روش بر طبق مطالعات قبلی (۱۳) مقدار ۱۰ میکروگرم در یک میکرو لیتر از NMDA (N - متیل دی اسپاراتات) در ۱۰ میلی مول بافر فسفات حل شد و PH به ۷ تا ۷/۴ رسانده شد و مقدار ۲ میکرو لیتر (برای دو طرف) در ۲-۱ دقیقه تزریق شد و سوزن به مدت ۵ دقیقه بعد از تزریق در داخل هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال نگه داشته شد.

روش تزریق دارو به داخل آمیگدال. موشها در زمانهای مورد نظر تحت تزریق کورتیکوسترون (سیگما، المان) به عنوان آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید (۰/۱ و ۰/۵ و ۲ میکروگرم در میکرو لیتر به ازاء هر طرف) قرار گرفتند. این دارو از طریق سرنگ هامیلتون ۵ میکرو لیتری تزریق شد. ضمناً داروی مزبور ابتدا در اتانول ۹۶٪ حل گردید و به تدریج رقیق شد تا درصد اتانول موجود به ۲٪ تقلیل یابد (وهیکل).

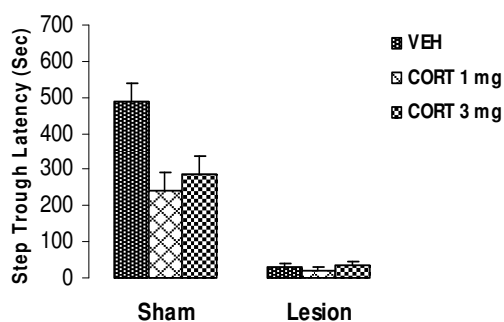


غیر فعال. محور عمودی (میانگین \pm خطای استاندارد از میانگین) STL در گروه های مختلف را نشان می دهد ($P < 0.01$)*. نمودار ۲. اثر تزریق داخل آمیگدال دوز های مختلف کورتیکوسترون بر بخاطرآوری اطلاعات در مدل یادگیری احترازی

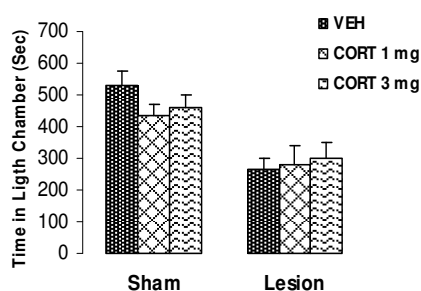


غیر فعال. محور عمودی (میانگین خطای استاندارد از میانگین) TLC در گروه های مختلف را نشان می دهد ($P < 0.01$)*.

نمودار ۳. اثر تخریب شیمیایی آمیگدال بر اثرات کورتیکوسترون روی بخاطرآوری اطلاعات در مدل یادگیری احترازی غیر فعال.



محور عمودی، (خطای استاندارد از میانگین \pm میانگین) STL نشان می دهد که تفاوت بین گروه کنترل و گروه تست با ($P < 0.05$) معنی دار می باشد.



روش بررسی آماری. داده های گروه های مختلف آزمایشی با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و دو طرفه و تست توکی و در مواردی T-Test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

آزمایش ۱. که هدف آن ارزیابی اثرات تزریق دوزهای مختلف کورتیکوسترون بر بخاطرآوری حافظه بود.

آنالیز واریانس یک طرفه داده های مربوط به STL حاکی از تفاوت معنی دار بین گروهها بود

[$F(4, 49) = 32.223, P < 0.0001$]. آنالیز داده های مربوط به

TLC هم نتایج مشابهی را به دنبال داشت [$F(4, 49) = 32.223, P < 0.0001$]

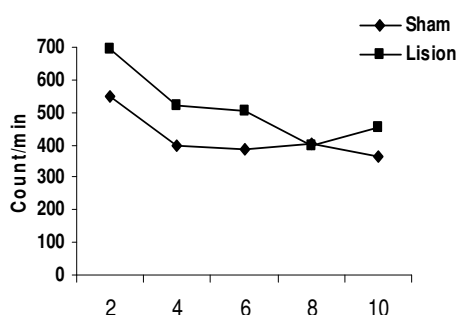
این است که در گروه های دریافت کننده کورتیکوسترون با دوزهای ۰/۵ و ۱ و ۳ به طور معنی داری میزان بخاطرآوری اطلاعات کاهش یافته بود ($P < 0.01$). ولی دوز ۰/۱ میلی گرم کورتیکوسترون اثر معنی داری نداشت. یافته فوق نشان می دهد که فعالیت گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی در ناحیه آمیگدال نقش مهمی در بخاطرآوری اطلاعات بازی می کنند (نمودار ۱ و ۳).

آزمایش ۲. هدف آن ارزیابی اثرات تخریب آمیگدال بر اثرات کورتیکوسترون محیطی روی بخاطرآوری اطلاعات بود.

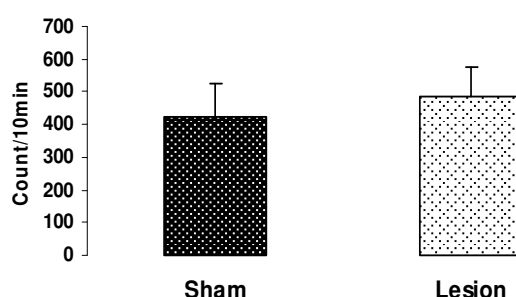
آنالیز واریانس دو طرفه STL حاکی از اثرات معنی دار تزریق دارو (کورتیکوسترون) $F(1,54) = 10/75, P < 0.001$ و اثرات معنی دار تخریب $F(1,54) = 76/1, P < 0.001$ و تعامل معنی دار بین تزریق * آسیب $F(1,54) = 9/81, P < 0.004$ می باشد. آنالیز بعدی نشان داد که STL در گروه دریافت کننده Sham + Corticosterone + Vehicle بطور قابل توجهی کمتر از گروه دریافت کننده Sham + Vehicle است از طرف دیگر تفاوت بین گروه Sham + Vehicle با Vehicle + lesion معنی دار بود. یافته های فوق نشان می دهد که کورتیکوسترون در گروه Sham موجب آسیب بخاطرآوری اطلاعات می شود. آنالیز واریانس دو طرفه TLC نتایج مشابهی را نشان داد (نمودار ۳ و ۴).

نمودار ۱. اثر تزریق داخل آمیگدال، دوز های مختلف کورتیکوسترون بر بخاطرآوری اطلاعات در مدل یادگیری احترازی

آزمایش ۳. بررسی اثرات تخریبی آمیگدال بر فعالیت حرکتی با کمک نرم افزار کامپیوتری ویژه (ساخت شرکت TSE آلمان) صورت گرفت. آزمون Test-T حاکی از عدم تفاوت معنی دار می باشد ($T=1/66$, $p=0/012$). این نتیجه نشان می‌دهد که اثرات مخرب آمیگدال بر بخاطرآوری اطلاعات ناشی از تغییر فعالیت حرکتی حیوان نمی‌باشد بلکه ناشی از اثر خالص آن بر فرایند حافظه است (نمودار ۵ الف و ب).



نمودار ۴. اثر تخریب شیمیایی آمیگدال بر اثرات کورتیکوسترون روی بخاطرآوری اطلاعات در مدل یادگیری احترازی غیرفعال. محور عمودی (میانگین \pm خطای استاندارد از میانگین) TLC را نشان می‌دهد که تفاوت بین گروه کنترل و گروه تست با $(P<0.05)$ معنی دار می‌باشد.



نمودار ۵ (الف و ب) اثرات تخریب آمیگدال را بر فعالیت حرکتی در طی ۱۰ دقیقه نشان می‌دهد.

نشان داده بود که تزریق سیستمیک و یا داخل هسته‌ای (آمیگدال) گلوکوکورتیکوئیدها موجب تعدیل تثبیت حافظه می‌شود همخوانی دارد (۵).

شواهد قبلی نشان داده که آموزش تحت مدل‌های مختلف یادگیری هیجانی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-قشر فوق کلیوی را فعال می‌کند، در نتیجه گلوکوکورتیکوئیدها (برای مثال کورتیکوسترون) در موش بوسیله قشر آدرنال ترشح شده و اثر فوری بر پاسخهای رفتاری و اثر طولانی مدت بر عوامل شناختی دارند. دیده شده است که فعال شدن گیرنده گلوکوکورتیکوئید در مغز موجب تعدیل یادگیری‌های هیجانی می‌شود (۷). تزریق بعد از آموزش RU28362 بعنوان آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید به داخل بطن جانبی با افزایش یادگیری احترازی غیرفعال همراه است (۹). همچنین تزریق آنتاگونیست اختصاصی گیرنده گلوکوکورتیکوئید RU38486 بعد از آموزش به داخل بطن جانبی سبب اختلال حافظه می‌شود (۱۵). مطالعات قبلی نشان داده است که وقتی

بحث

مهمترین یافته‌های این مطالعه عبارتند از: تزریق کورتیکوسترون ۴۸ ساعت بعد از آموزش به داخل هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال بصورت وابسته به دوز سبب اختلال بخاطرآوری اطلاعات تازه آموخته شده در مدل یادگیری احترازی غیرفعال گردید. بطوری که در دوزهای ۰/۵، ۱ و ۳ میکروگرم به ازای هر طرف این اثرات بطور معنی‌داری دیده شد. ولی در دوز ۰/۱ میکروگرم به ازای هر طرف نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. با توجه به یافته‌های فوق تزریق آگونیست گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید (کورتیکوسترون) بخاطرآوری اطلاعات را مختل کرده است و با توجه به آنکه در مطالعات انجام شده هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال دارای تراکم نسبتاً بالایی از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی است (۱۴)، تزریق آگونیست گلوکوکورتیکوئید از طریق تاثیر بر این گیرنده‌ها بر بخاطرآوری اطلاعات اثر گذاشته است. ضمناً این یافته با نتایج دیگران و یافته‌های قبلی ما که

سبب تغییر در گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی گشته و سبب تغییر عملکرد در هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال شده و بدین وسیله سبب اختلال در بخاطرآوری حافظه شده است.

از طرفی دومین یافته مطالعه ما این بود که تخریب آمیگدال ضمن ایجاد اختلال در بخاطرآوری اطلاعات اثرات کورتیکوسترون را بر بخاطرآوری اطلاعات تعدیل نموده است. لذا گویای این نکته است که وجود آمیگدال در بخاطرآوری اطلاعات ضروری است. ضمناً این یافته با نتایج دیگران که نشان دادند، تخریب آمیگدال اثرات تعدیلی تزریق محیطی اپی نفرین و دیگر مواد را بر حافظه بلوک می‌کند (۱۳) و یا تخریب هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال در موشهای آموزش دیده در مازآبی موریس اثرات مهاری اختلال حافظه ناشی از آدرنالکتومی و ناشی از تزریق آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید را بلوک می‌کند (۸)، همخوانی دارد.

همچنین در مطالعه دیگری تخریب استریا ترمینالیس (راه اصلی ورودی و خروجی آمیگدال) اثرات تزریق محیطی گلوکوکورتیکوئیدها را بر روی ذخیره حافظه بلوک کرده است (۱۰) که این یافته نیز تایید دیگری بر نقش آمیگدال بر تعدیل ذخیره حافظه بوده است.

مطالعات جدید دیگر نیز نشان داده است که آمیگدال اثرات تزریق آگونیست یا آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی بر حافظه را تعدیل می‌کند و تخریب هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال (نه هسته مرکزی) این اثرات را بلوک می‌کند بطوری که تزریق آنتاگونیستهای اختصاصی گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی قبل از آموزش سبب اختلال حافظه در ماز آبی موریس می‌شود و این اثرات بطور انتخابی بوسیله تخریب هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال بلوک می‌گردد (۷).

از طرفی اخیراً گزارشاتی شده است که در انسانهای نرمال بلوک کردن انتخابی گیرنده‌های بتا آدرنرژیک حافظه بلند مدت را مختل می‌کند که همین نتایج در بیمارانی که آمیگدال در آنها از بین رفته بود نیز گزارش شد (۱۹). مطالعات نوروشیمی نشان می‌دهد که نورونهای گلوتامینرژیک، دوپامینرژیک و نورآدرنرژیک به میزان فراوانی در هسته آمیگدال وجود دارد که با توجه به نقش شناخته شده نورونهای فوق در یادگیری و حافظه احتمال دخالت این

موجود زنده بطور مزمن در معرض استرس قرار می‌گیرد، گلوکوکورتیکوئیدها عموماً در بخاطرآوری حافظه اختلال ایجاد می‌کنند (۱۶). همچنین در مطالعه دیگری دیده شده که تزریق مستقیم آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید (RU28362) به داخل هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال، ذخیره حافظه را بصورت وابسته به دوز افزایش داده است و نشان داده شده است که حداقل بخشی از اثرات افزایش دهنده حافظه توسط گلوکوکورتیکوئیدها ناشی از فعال شدن گیرنده گلوکوکورتیکوئید در نواحی مختلف مغزی است (۱۷).

از طرفی نتایج این تحقیق با یافته‌های قبلی ما که طی آن تزریق کورتیکوسترون به طور سیستمیک و ۳۰ دقیقه قبل از تست بخاطرآوری موجب اختلال در بخاطرآوری حافظه فضایی بصورت وابسته به دوز در مدل ماز آبی گردید (۱۸) و همچنین با نتایج مطالعه‌ای که بر روی ۳۶ زن و مرد سالم انجام شد و طی آن کورتیزون ۱ ساعت قبل از تست بخاطرآوری حافظه طولانی مدت را مختل کرده بود، همخوانی دارد (۱۹).

نتایج مطالعات دیگری نشان داد که اثرات گلوکوکورتیکوئید بر حافظه نیازمند فعال شدن گیرنده‌های بتا آدرنرژیک آمیگدال است و تزریق آنتاگونیست گیرنده‌های بتا آدرنرژیک به داخل هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال اثر تزریق محیطی دگزامتازون بر حافظه را که به صورت تقویت حافظه دیده می‌شود، بلوک می‌کند (۲۰). همچنین تزریق آنتاگونیست گیرنده بتا آدرنرژیک (ایندرال) اثرات تزریق همزمان آگونیست گلوکوکورتیکوئید را بر حافظه بلوک می‌کند (۲۱). این یافته نشان می‌دهد که سیستم بتا آدرنرژیک آمیگدال نقش مهمی در وساطت اثر گلوکوکورتیکوئیدها و ذخیره حافظه دارد (۹). بر این اساس احتمالاً یکی از مکانیسم‌های احتمالی در خصوص اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر بخاطرآوری اطلاعات در آمیگدال ناشی از اثرات متقابل با فعالیت سیستم آدرنرژیکی می‌باشد.

از طرفی با توجه به یافته‌های بدست آمده از مطالعه ما این احتمال وجود دارد که تزریق کورتیکوسترون در هسته آمیگدال منجر به تعدیل عملکرد ژنومیک شده و از طریق گیرنده‌های داخل سلولی و تداخل با مکانیسم‌های نوروترنسمیتری دیگری (گلوتامینرژیک)

with other brain regions in regulating glucocorticoid effects on different memory functions. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1032:179-82.

3. Parent MB, McGaugh, JL. Posttraining infusion in to the amygdala basolateral complex impairs retention of inhibitory avoidance training. *Brain Res* 1994; 106: 97-103.

4. Roozendaal B, McReynolds JR, McGaugh JL. The basolateral amygdala interacts with the medial prefrontal cortex in regulating glucocorticoid effects on working memory impairment. *J Neurosci* 2004; 24(6): 1385-92.

۵. وفایی ع، رشیدی پور ع، احمدی اصل ن، شریفی م ر، نوبهار م. بررسی نقش گلوکوکورتیکوئید در ناحیه قاعده ای جانبی آمیگدال در ذخیره حافظه فضایی در مدل یادگیری احترازی غیر فعال. *مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز*. پاییز ۱۳۷۹. صفحات ۱۹۵ - ۱۹۰.

۶ - وفایی ع، رشیدی پور ع، شریفی م ر، بورش ج. بررسی اثر تخریب هسته قاعده جانبی و مرکزی آمیگدال بر اثرات تبدیلی حافظه فضایی ناشی از تزریق آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در ناحیه پستی هیپوکامپ. *مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان*. جلد ۱. شماره ۴. تابستان ۱۳۷۹ صفحات ۲۵ - ۱۷.

۷ - وفایی ع، رشیدی پور ع، بورش ج. اثر متفاوت غیر فعال سازی موقتی هسته قاعده ای جانبی آمیگدال طرف راست و چپ مغز بر بخاطرآوری حافظه فضایی. *مجله علمی پژوهشی فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران*. سال ۴. شماره ۲ پاییز و زمستان ۱۳۷۹. صفحات ۱۹۵ - ۱۸۷.

8. Roozendaal B, Griffith QK, Buranday J, De Quervain DJ, McGaugh JL. The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: dependence on the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100(3): 1328-33.

نورونها در هسته آمیگدال در یادگیری و حافظه در مطالعه حاضر مطرح می‌گردد. همچنین یافته‌های بدست آمده از مطالعات چنین گزارش کرده‌اند که تاثیر رفتارهای هیجانی بر حافظه بلند مدت در انسان در نتیجه فعال شدن گیرنده‌های بتا آدرنژیک می‌باشد که این فرایند بواسطه کمپلکس هسته‌ای آمیگدال صورت می‌گیرد (۲۲). بنابراین در مطالعه حاضر هم احتمالاً به دنبال تخریب سیستم‌های نورو ترانسمیتری آمیگدال بویژه نور آدرژیک، اختلال در بخاطرآوری حافظه دیده شده است. این یافته‌ها همه حاکی از نقش برجسته آمیگدال در بخاطرآوری اطلاعات حافظه هیجانی است.

نتیجه گیری

در کل نتایج مطالعه ما نشان داد که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی آمیگدال در بخاطرآوری اطلاعات تازه آموخته شده نقش مهمی را بازی می‌کند و تخریب آمیگدال موجب تعدیل اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر بخاطرآوری اطلاعات تازه آموخته شده می‌شود. همچنین تخریب آمیگدال اثری بر فعالیت حرکتی حیوان ندارد. برای پی بردن به مکانیسم‌های دقیق درگیر به مطالعات بیشتری نیاز است که در مرکز ما در حال انجام است.

تقدیر و تشکر

از کلیه همکاران مرکز تحقیقات فیزیولوژی بخصوص آقای حقیقی و علی محمدی که در کارهای بافت‌شناسی و انجام این تحقیق همکاری صمیمانه‌ای با ما داشتند تشکر و قدردانی بعمل می‌آید.

References

۱. وفایی ع، رشیدی پور ع، شریفی م ر، علایی ح، نوبهار م، اسماعیلی م. اثر حذف برگشت‌پذیر دو طرفه هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال بر ذخیره حافظه. *مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی قزوین*، شماره ۱۲، زمستان ۱۳۷۸، صفحات ۲۸-۲۰.
2. Nathan SV, Griffith QK, McReynolds JR, Hahn EL, Roozendaal B. Basolateral amygdala interacts
9. Roozendaal B, McGaugh JL. Glucocorticoid

receptor agonist and antagonist administration into the basolateral but not central amygdale modulates memory storage, *Neurobiol. Learn Mem* 1997; 67: 176–179.

10. Roozendaal B, McGaugh JL. The memory-modulator effects of glucocorticoids depend on an intact stria terminalis. *Brain Res* 1996; 709: 243-250.

11. Roozendaal B. Systems mediating acute glucocorticoid effects on memory consolidation and retrieval. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27(8): 1213-23.

12. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinate*. 2nd Ed, Academic Press, Orlando 1998.

13. Roozendaal B, McGaugh JL. Amygdala nuclei lesions differentially affect glucocorticoid induce memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol Learn Mem* 1996; 65: 1–8.

14. Roozendaal B, McGaugh JL. Basolateral amygdala lesions block the memory enhancing effect of glucocorticoid administration in the dorsal hippocampus of rats. *Eur J Neurosci* 1997; 9: 76-83.

15. Roozendaal B. Glucocorticoids and regulation of memory consolidation. *Psychoendocrinology* 2000; 25: 213 – 238.

16. Rashidy-Pour A, Sadeghi H, Taherian AA, Vafaei AA, Fathollahi Y. The effects of acute restraint stress and dexamethasone on retrieval of long-term memory

in rats: an interaction with opiate system. *Behav Brain Res* 2004; 154(1): 193-198.

17. Roozendaal B. Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval, *Neurobiology of Learning and memory* 2002; 78: 578-595.

18. Pakdel R, Rashidy-Pour A. Glucocorticoid-induced impairment of long-term memory retrieval in rats: an interaction with dopamine D2 receptors. *Neurobiol Learn Mem* 2006; 85: 300–306.

19. de Quervain DJ, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL, Hock C. Acute cortisone administration impairs retrieval of long term declarative memory in humans. *Nat Neurosci* 2000; 3: 313–314.

20. Roozendaal B, Hahn EL, Nathan SV, de Quervain DJ, McGaugh JL. Glucocorticoid effects on memory retrieval require concurrent noradrenergic activity in the hippocampus and basolateral amygdale. *J Neurosci* 2004; 24(37): 8161-9.

21. Roozendaal B, deQuervain DJ, Schelling G, McGaugh JL. A systemically administered β -adrenoceptor antagonist blocks corticosterone-induced impairment of contextual memory retrieval in rats. *Neurobiol Learn and Mem* 2004; 81: 150-154.

22. Conrad CD. The relationship between acute glucocorticoid levels and hippocampal function depends upon task aversiveness and memory processing stage. *Nonlinearity Biol Toxicol Med* 2005; 3(1): 57-78.