Archive of SID

مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال ششم، شمارهٔ ۴، صفحه‌های ۳۵۹ ـ ۳۵۳ (زمستان ۱۳۸۳)

مقالهٔ پژوهشی

بررسی اثر تزریق آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئیدی در ناحیهٔ قشراوربیتوفرونتال بر فرایند یادگیری و حافظه در موش بزرگ آزمایشگاهی

دکتر عباسعلی وفایی

چکیده

مقدمه: شواهد زیادی نشان می‌دهند که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در مناطق بسیاری از مغز در یادگیری هیجانی و ذخیرهٔ حافظه نقش دارند. هدف این تحقیق بررسی اثر تزریق آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئیدی در ناحیهٔ قشراوربیتوفرونتال برفرایند یادگیری و حافظهٔ فضایی شامل اکتساب، تثبیت و به خاطرآوری اطلاعات تازه آموخته شده در مدل یادگیری احترازی مکانی است. مواد وروش‌ها: موش‌های نر نژاد لانگ ایوانز (Long-Evans) با وزن ۲۸۰ تا۳۲۰ گرم دراین مطالعه استفاده شدند. ابتدا به صورت دو طرفه روی ناحیهٔ قشراوربیتوفرونتال کانول راهنما قرار داده شد. یک هفته بعد، موش‌ها برای یادگیری فضایی با مدل احترازی مکانی آموزش داده شدند. طی آموزش (۳۰ دقیقه) در دستگاه احترازی مکانی، حیوان یاد می‌گرفت که با کمک اشیای اطراف، مکان دریافت شوک (ناحیهٔ منع شده) را شناسایی کند و از ورود به آن خودداری کند. ۵ دقیقه قبل، بلافاصله و در زمان‌های ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از آموزش، و ۵ دقیقه قبل از آزمون به خاطرآوری، دگزامتازون (۰/۱ میکروگرم در ۰/۶ میکرولیتر به ازای هر طرف) به عنوان آگونیست یاRU38486 (۳ نانوگرم در ۰/۶ میکرولیتر به ازای هر طرف) به عنوان آنتاگونیست گیرندهٔ گلوکوکورتیکوئید به صورت دو طرفه داخل هستهٔ فوق تزریق شد. ضمناً گروه‌های شاهد به میزان هم حجم حلال دریافت نمودند. ۲۴ ساعت پس از آموزش، میزان حافظهٔ فضایی موش برای احتراز کردن از مکان شوک ارزیابی شد. این ارزیابی در یک دورهٔ ۳۰ دقیقه‌ای با کمک دو ملاک مدت زمان طی شده قبل از ورود به ناحیهٔ منع شده (شوک) و تعداد ورودهای مکرر به این ناحیه اندازه‌گیری و با کمک آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل شد. یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد که تزریق آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید ۵ دقیقه قبل، بلافاصله و در زمان‌های ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از اکتساب یادگیری و ۵ دقیقه قبل از آزمون به خاطرآوری تأثیر معنی‌داری بر ذخیرهٔ حافظهٔ فضایی ندارد. نتیجه‌گیری: یافته‌های فوق نشان می‌دهد که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در ناحیهٔ قشراوربیتوفرونتال نقش مهمی در فرایند یادگیری و تعدیل ذخیرهٔ اطلاعات تازه آموخته شدهٔ فضایی مربوط به حوادث هیجانی ندارند.

واژگان کلیدی: دگزامتازون، RU38486 گیرندهٔ گلوکوکورتیکوئیدی، قشر اوربیتوفرونتال، فرایند حافظهٔ فضایی، یادگیری احترازی مکانی، ذخیرهٔ حافظه، رت

مقدمه

شواهد زیادی نشان می‌دهند که درپی بروز حوادث هیجانی، هورمون‌های مشخصی ترشح شده و با میانجی‌گری ساختارهای معینی در مغز در تعدیل ذخیرهٔ حافظه دخالت می‌کنند.[۱-۴] از هورمون‌هایی که در این شرایط

مرکز تحقیقات فیزیولوژی،
دانشگاه علوم پزشکی سمنان
نشانی مکاتبه: سمنان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی سمنان، دانشکدهٔ پزشکی، صندوق پستی ۱۶۳-۳۵۱۹۵،
دکتر عباسعلی وفایی
E-mail: aavaf43@sem-ums.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

در رت ترشح می‌شوند، گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشند که در پاسخ به رفتارهای هیجانی از غدد فوق کلیه ترشح شده از طریق اتصال به گیرنده‌هایشان در نواحی مختلف مغزی ضمن کمک به سازگاری با هیجان، درتعدیل ذخیرهٔ حافظه دخالت می‌کنند.[۲] همچنین مطالعات قبلی نشان داده که بین اغلب نواحی مغزی دخیل در یادگیری و حافظهٔ هیجانی با گلوکوکورتیکوئیدها اثر متقابل وجود دارد. از طرفی قشراوربیتوفرونتال یک ساختار مهم مغزی است که در مراحل مختلف یادگیری و ذخیرهٔ حافظهٔ فضایی مربوط به رویدادهای هیجانی شرکت می‌کند.[۵-۷] در این خصوص مطالعات قبلی در آزمایشگاه ما نشان داد که قشر اوربیتوفرونتال در اکتساب و تثبیت فرایند حافظهٔ هیجانی نقش ضروری دارد[۵] که بر این اساس احتمال می‌رود این ناحیه هم در اثراتش بر یادگیری و حافظه با گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی اثر متقابل داشته باشد.

به علاوه یافته‌ها نشان می‌دهد که تزریق بعد از آموزش آگونیست اختصاصی گلوکوکورتیکوئید (دگزامتازون) به طور سیستمیک ذخیرهٔ حافظه را در مدل یادگیری احترازی مهاری افزایش می‌دهد و تزریق بعد از آموزش آنتاگونیست اختصاصی گیرندهٔ گلوکوکورتیکوئید به داخل بطن جانبی ذخیرهٔ حافظه را در مدل یادگیری احترازی مهاری کاهش می‌دهد.[۶،۷]

مطالعات قبلی در آزمایشگاه ما نشان داد که تزریق پس از آموزش آگونیست اختصاصی گلوکوکورتیکوئید (دگزامتازون) به داخل ناحیهٔ شکنج دندانه‌دار هیپوکمپ، هستهٔ قاعده‌ای جانبی آمیگدال و هستهٔ اکومبنس ذخیرهٔ حافظه را در مدل‌های مختلف یادگیری افزایش می‌دهد.[۱،۲]

بنابراین یافته‌های فوق نشان می‌دهد در برخی نواحی مغزی به ویژه مکان‌های دخیل در یادگیری و حافظهٔ هیجانی تعدیل ذخیرهٔ حافظه با میانجی‌گری گلوکوکورتیکوئیدها صورت می‌گیرد.[۸] براین اساس احتمال می‌رود که گلوکوکورتیکوئیدها در ناحیهٔ قشراوربیتوفرونتال که در فرایند حافظهٔ هیجانی نقش دارد نیز دخالت داشته باشند.

از آنجا که مجموعهٔ تحقیقات آزمایشگاه ما در زمینهٔ نقش گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در ساختارها و نواحی مختلف مغز و اثر آن در یادگیری و حافظه انجام گرفته است و تاکنون بخش عمدهٔ مطالعات در زمینهٔ بررسی نقش مشخص گلوکوکورتیکوئیدها در هیپوکمپ، آمیگدال و هستهٔ اکومبنس انجام شده است و هیچ مطالعهٔ قبلی به بررسی اثرات گلوکوکورتیکوئیدها در ناحیهٔ قشراوربیتوفرونتال نپرداخته است، این مطالعه با هدف تعیین اثرات تزریق آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئیدی در ناحیهٔ قشر اوربیتوفرونتال بر فرایند یادگیری و حافظهٔ فضایی در موش بزرگ آزمایشگاهی و در مدل یادگیری احترازی مکانی صورت گرفت.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این مطالعهٔ تجربی ۱۰۰ سر موش نر از نژاد لانگ ایوانز (در ۱۰ گروه ۱۰ تایی) که در ابتدای آزمایش‌ها ۲۸۰ تا ۳۲۰ گرم وزن داشتند، استفاده شدند. موش‌ها در قفس‌های پنج‌تایی و در اطاقی با حرارت ۲۲ درجه و نور طبیعی نگهداری می‌شدند و آب آزادانه در اختیار آنها بود و هر روز فقط تا یک ساعت پس از آموزش غذا در اختیار داشتند مگر اینکه وزن آنها از ۹۰٪ وزن اولیه کمتر می‌شد که در این صورت تا تأمین ۹۰٪ وزن اولیه غذا آزادانه در اختیار آنها قرار می‌گرفت.

روش جراحی و قرار دادن کانول

۱۰ دقیقه قبل از بیهوشی و جراحی داروی سولفات آتروپین (۰/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی تزریق شد. سپس موش‌ها با تزریق داخل صفاقی داروی تیوپنتال سدیم (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) بیهوش شدند. پس از بیهوش شدن، جمجمهٔ موش در دستگاه استریوتاکسی ثابت شد و دو کانول از جنس استیل (شمارهٔ ۲۲ و با طول ۱۰ میلی‌متر) براساس اطلس واتسن و پاکسینوس[i] در سوراخ‌های ایجاد شده در جمجمه، هر دو طرف مغز بالای ناحیهٔ قشر اوربیتوفرونتال با مختصات AP=+3mm و ML=±3 و DV=3 از سطح جمجمه (شکل ۱) قرار داده شد.[۹] ضمناً فاصلهٔ اینتراورال ۳/۳- میلی‌متر بود. کانول‌ها با کمک دو پین T شکل و اکریل دندانپزشکی به جمجمه متصل شدند. برای باز نگهداشتن کانول از سیم‌مسی آغشته به روغن معدنی که داخل کانول قرار می‌گرفت استفاده شد. بلافاصله پس از جراحی برای جلوگیری از عفونت، ۱۵۰۰۰-۳۰۰۰۰ واحد پنی‌سیلین عضلانی تزریق شد. موش‌ها تا زمان به هوش آمدن در درجهٔ حرارت کنترل شده

i- Watson and Paxinos

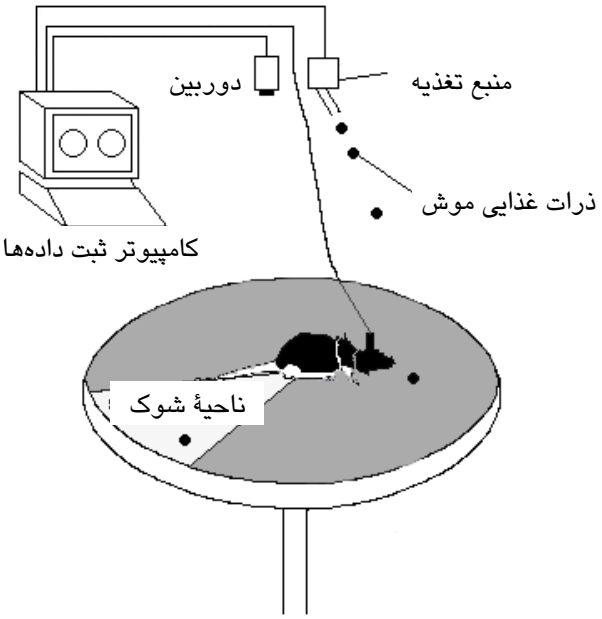
www.SID.ir

شکل ۱- تصویر بافت شناسی یک صفحهٔ کرونال از میان مکان تزریق دارو در ناحیهٔ قشر اوربیتوفرونتال را نشان می‌دهد.

قرار داشتند. بعد از پایان جراحی حداقل ۷ روز به موش‌ها استراحت داده شد تا بهبود یابند و استرس جراحی از بین برود. سپس تمامی حیوانات جراحی شده به صورت تصادفی ساده به ۱۰ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند و آزمایش‌ها بر روی آنها انجام گرفت.

دستگاه آموزش یادگیری احترازی مکانی

دستگاه شامل یک صفحهٔ مدور فلزی بود که در وسط یک اطاق با ابعاد ۴ در ۵ متر (۲۰ متر مربع)، ۵۰ سانتی‌متر بالاتر از کف قرار داشت. این صفحهٔ فلزی ۸۰ سانتی‌متر قطر داشت و در صورت نیاز به وسیلهٔ یک الکتروموتور تعبیه شده در زیر آن با سرعت ۱ دور در دقیقه می‌چرخید. در اطاق حاوی دستگاه تعدادی اجسام قابل دیدن شامل در، پنجره و عکس‌های چسبیده به دیوار قرار داشت. یک مخزن حاوی غذا حدود ۲ متر بالاتر از صفحهٔ مدور قرار گرفته بود و ذرات غذا با وزن ۲۰ میلی‌گرم در هر ۱۰ ثانیه روی صفحهٔ مدور در نقطه‌ای که به صورت تصادفی توسط یک سیستم کامپیوتری تعیین می‌شد از مخزن رها می‌شد. موش‌ها طبق پروتوکل تنظیمی برای جستجو و یافتن غذا آموزش داده می‌شدند. دورهٔ آموزش بین ۲۰ دقیقه در ابتدا و ۳۰ دقیقه در انتها متغیر بود که موش ضمن سازگاری با صفحهٔ فلزی یاد می‌گرفت که برای پیدا کردن ذرات غذا بیشتر فعالیت کند (شکل ۲).



شکل ۲- نمایش ترسیمی سیستم ثبت کامپیوتری برای یادگیری احترازی مکانی.

سیستم ثبت کامپیوتری وضعیت حرکت و موقعیت موش در دستگاه احترازی مکانی

برای ثبت وضعیت حرکت و موقعیت موش در صفحهٔ فلزی، یک دوربین مخصوص روی سقف بالای صفحهٔ فلزی قرار گرفته بود. یک جلیقهٔ پلاستیکی اطراف گردن و شانهٔ موش قرار می‌گرفت. به این جلیقه یک LED (منبع امواج مادون قرمز) متصل بود به طوری که LED در پشت حیوان قرار می‌گرفت و حرکت و موقعیت موش را شناسایی و ثبت می‌کرد. کوچکترین حرکت موش در فضا (۴/. سانتی‌متر) و در هر ۱۰۰ میلی ثانیه ثبت می‌شد. مجموعه به صورتی برنامه‌ریزی و تنظیم شده بود که در صورت نیاز وقتی موش وارد ناحیهٔ شوک می‌شد از طریق اتصال‌دهندهٔ روی سر، به حیوان شوک وارد می‌شد.

آموزش یادگیری احترازی مکانی

۳ روز قبل و دو روز بعد از جراحی، موش که ۲۴ ساعت از غذا محروم شده بود، به مدت ۲۰ تا ۳۰ دقیقه به دستگاه عادت داده می‌شد و فرا می‌گرفت که برای یافتن ذرات غذا در صفحهٔ مدور جستجو کند. سپس آموزش احترازی مکانی

www.SID.ir

Archive of SID

شروع می‌شد. طی آموزش ۳۰ دقیقه‌ای، زمانی که موش به یک ناحیهٔ ۶۰ درجه موسوم به ناحیهٔ شوک وارد می‌شد و بیشتر از ۵/. ثانیه در آن باقی می‌ماند، یک شوک ملایم (۵۰ هرتزو کمتر از ۰/۶ میلی‌آمپر) برای مدت ۵/. ثانیه که بین یک آمپدانس پایین در سیم شوک دهنده (کاشته شده) و آمپدانس بالا در پای موش و کف صفحهٔ فلزی برقرار می‌شد دریافت می‌کرد. اگر حیوان برای ۳ ثانیه از ناحیهٔ منع شده خارج نمی‌شد، شوک دوباره تکرار می‌شد. ناحیهٔ شوک برای حیوان نامشخص بود و در یکی از چهار ربع صفحه قرار داشت و یک برنامهٔ نرم‌افزاری کامپیوتری آن را تعیین می‌کرد. این ناحیه برای هر گروه ثابت بود. شوک تنها یک حالت ناخوشایند بود که باعث می‌شد موش از ناحیهٔ منع شده خارج شود و در دفعات بعدی موش با کمک علامت‌های موجود در اطراف صفحه، مرز ناحیهٔ شوک را شناسایی کند.

شواهد و مطالعات قبلی نشان داده که حساسیت این آزمون برای ایجاد یادگیری بیش از ۹۰٪ است. این مسأله با کمک ارزیابی ملاک‌های یادگیری و استفاده از معیارهای استاندارد (پس از آموزش، اگر حیوان مجدداً بر روی صفحه مدور قرار گیرد و در مدت ۱۲۰ ثانیه وارد ناحیهٔ منع شده نشود ملاک مطلوب یادگیری محسوب خواهد شد) در این زمینه به اثبات رسیده است.[۳،۶،۱۰،۱۱]

روش تزریق دارو

طی مراحل مختلف آزمایش، موش‌ها ۵ دقیقه قبل و بلافاصله و در زمان‌های ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از آموزش و ۵ دقیقه قبل از آزمون به خاطرآوری، تحت تزریق آگونیست گلوکوکورتیکوئید (دگزامتازون) (۰/۱میکروگرم در ۰/۶ میکرولیتر به ازای هر طرف) یا آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید (۳ نانوگرم در ۰/۶ میکرولیتر به‌ازای هر طرف) و به صورت دو طرفه قرار می‌گرفتند. در گروه شاهد حلال (اتانول ۲ درصد و سالین) و به میزان حجم مساوی تزریق شد. داروهای فوق از طریق سوزن شمارهٔ ۲۷ و با طول ۱۲ میلی‌متر که درون کانول تعبیه می‌شد و با کمک لولهٔ پلی‌اتیلین به سرنگ هامیلتون ۱۰ میکرولیتری متصل بود، تزریق می‌شد. تزریق با سرعت ۰/۶ میکرولیتر در مدت ۶۰ ثانیه با کمک پمپ اتوماتیک صورت می‌گرفت و سوزن تزریق برای ۲ دقیقه برای جلوگیری از پس زدن مایع درون کانول باقی می‌ماند. لازم به ذکر است که آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید ابتدا در اتانول صد درصد حل شد و سپس محلول به دست آمده به تدریج با سالین رقیق شد تا درصد اتانول به ۲ درصد تقلیل یابد.

تعیین دوز دارو

مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که گلوکوکورتیکوئیدها اثرات خود را به صورت وابسته به دوز اعمال می‌کنند؛ یعنی در دوز پایین و دوز بالا تقریباً بی‌اثرند (که شاید به علت عدم اشباع مطلوب گیرندهٔ آنها باشد) و در دوز متوسط بیشترین اثر را دارند. این اثرات در ۵-۱۰ دقیقه پس از تزریق آن به فرم داخل مغزی دیده می‌شود. همچنین مطالعات قبلی نشان داده‌اند که در مباحث یادگیری و حافظه و به ویژه در موش آزمایشگاهی استفاده از دگزامتازون به عنوان آگونیست گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید و RU38486 به عنوان آنتاگونیست، اثرات مطلوب‌تری نسبت به بقیهٔ داروها اعمال می‌کنند.[۷،۸،۱۲،۱۳] ضمناً این اثرات در آزمایشگاه ما طی مطالعات قبلی ارزیابی شد و دوزهای مختلف دگزامتازون به فرم تزریق سیستمیک و تزریق داخل مغز مورد بررسی قرار گرفت که از بین همهٔ آن دوزها بهترین اثر دگزامتازون با تزریق درون مغزی رت در دوز یک میکروگرم دیده شد که در این مطالعه هم از این دوز استفاده شده است.[۲،۱]

ارزیابی حافظه و یادگیری فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی

یادگرفته‌های حیوان، ۲۴ ساعت پس ازآموزش اولیه، طی یک دورهٔ ۳۰ دقیقه‌ای که تفاوت آن با شرایط آموزش روز قبل عدم استفاده از شوک بود، ارزیابی شد. بدین منظور حیوان‌ها در همهٔ گروه‌ها از یک نقطهٔ مشابه و ثابت رها شدند. ضمناً برای ارزیابی از دو ملاک اندازه‌گیری کمک گرفته شد: ۱- دورهٔ نهفتهٔ قبل از ورود به ناحیهٔ منع شده از لحظه‌ای که موش روی صفحهٔ فلزی در نقطهٔ مقابل ناحیهٔ منع شده قرار داده می‌شد و ۲- تعداد ورودهای مکرر به ناحیهٔ منع شده در کل دورهٔ ۳۰ دقیقه‌ای.

بافت شناسی

برای پی بردن به محل قرار گرفتن کانول بعد از کامل شدن آزمون‌های رفتاری، موش‌ها با دوز بالایی ازتیوپنتال سدیم (۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) بیهوش شدند و مغز آنها خارج گشته برای ۴۸ ساعت در فرمالین۱۰٪ قرار داده شد. سپس مقاطع ۴۰ میکرومتری تهیه و با کریستال ویولت رنگ‌آمیزی شد. مقاطع پس از رنگ‌آمیزی زیر

www.SID.ir

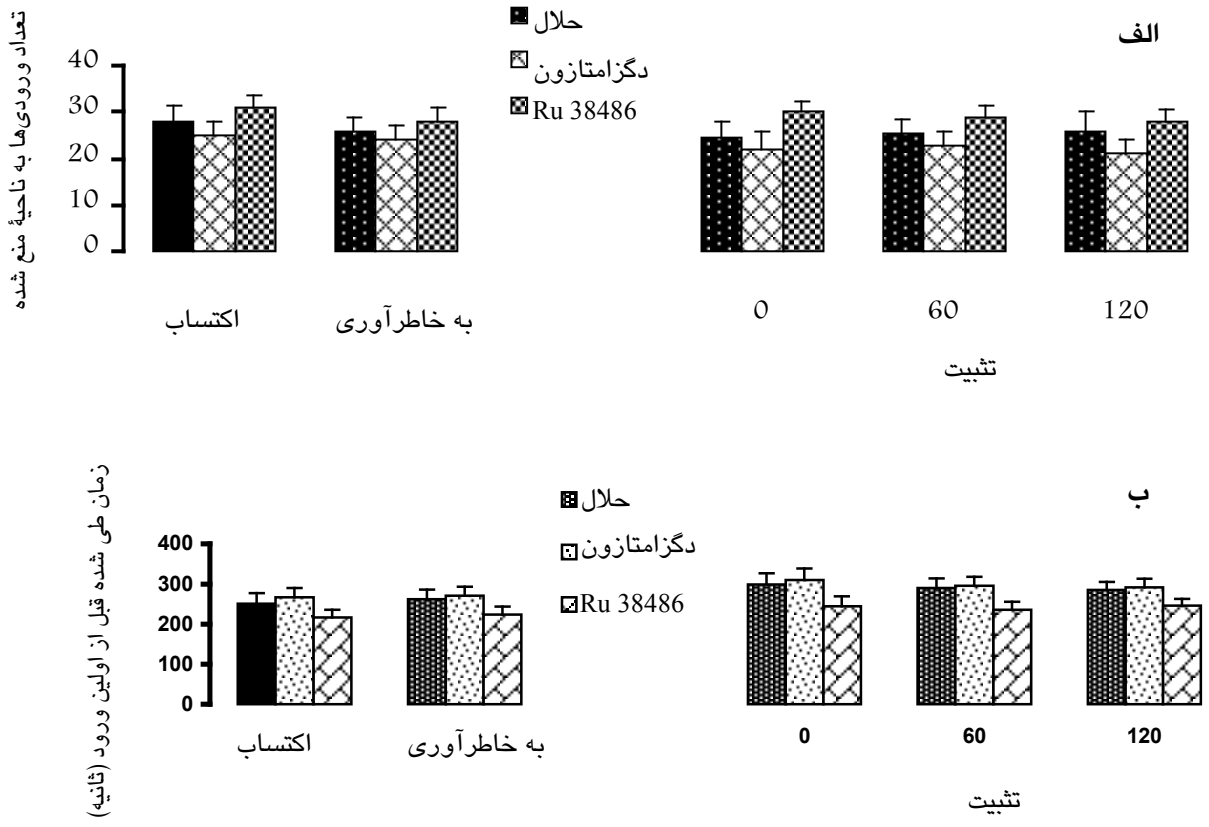
میکروسکوپ نوری مشاهده شد. داده‌های حیوان‌هایی که در آنها کانول در هستهٔ مورد نظر قرار نگرفته بود از بررسی آماری حذف گردید.

بررسی آماری

نتایج با آزمون آماری آنالیز واریانس و سپس آزمون توکی و در موارد بین دو گروه با آزمون t تجزیه و تحلیل شدند. اختلاف $p<0/05$ بین گروه‌های مورد آزمایش از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

آنالیز زمان نهفتهٔ قبل از ورود به ناحیهٔ منع شده (از لحظه‌ای که موش روی صفحهٔ فلزی در نقطهٔ مقابل ناحیهٔ منع شده قرار داده می‌شد) و تعداد ورودهای مکرر به ناحیهٔ منع شده در کل دورهٔ ۳۰ دقیقه‌ای در گروه‌های مختلف در بار اول آموزش، عدم تفاوت بین گروه‌های مختلف را نشان داد که حاکی از هم‌گونی و یکنواختی گروه‌های مختلف است (داده‌ها نشان داده نشده است). نتایج مراحل اکتساب، تثبیت و به خاطرآوری یک روز بعد از آموزش و زمان نهفتهٔ قبل از ورود به ناحیهٔ منع شده و تعداد ورودهای مکرر به ناحیهٔ منع شدهٔ گروه‌های مختلف تحت تزریق با آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در مقایسه با گروه شاهد در شکل (۳) نشان داده شده است. آنالیز داده‌ها حاکی از این است که تزریق آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئیدها به درون ناحیهٔ قشر اوربیتوفرونتال، ۵ دقیقه قبل و بلافاصله، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از آموزش و ۵ دقیقه قبل از آزمون به خاطرآوری در مقایسه با گروه کنترل تأثیر معنی‌داری بر فرایند یادگیری و حافظه نداشته است ($p>0/05$) (شکل ۳).



شکل ۳- اثر تزریق آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید ۵ دقیقه قبل از آموزش بر اکتساب و بلافاصله، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از آموزش بر تثبیت و ۵ دقیقه قبل از آزمون به خاطرآوری بر به خاطرآوری حافظهٔ فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی (الف) محور عمودی: میانگین ± خطای استاندارد از میانگین تعداد ورودهای مکرر به ناحیهٔ منع شده و (ب) محور عمودی: میانگین±خطای استاندارد از میانگین زمان نهفته قبل از اولین ورود به ناحیهٔ منع شده طی آزمایش به خاطرآوری که یک روز بعد از آموزش انجام شده است در مقایسه با گروه کنترل (p غیرمعنی‌دار).

www.SID.ir

Archive of SID

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد که تزریق مستقیم آگونیست و آنتاگونیست گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید به داخل ناحیهٔ قشراوربیتوفرونتال بر فرایند اکتساب، تثبیت، و به خاطرآوری موارد یاد گرفتهٔ فضایی جدید در مدل یادگیری احترازی مکانی اثر معنی‌داری ندارد.

این نتایج شواهد جدیدی ارایه می‌کند که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید در ناحیهٔ قشراوربیتوفرونتال در تعدیل ذخیرهٔ حافظه فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی دخالت ندارند. این یافته با یافته‌های مطالعات قبلی از دیگر آزمایش‌هایی که طی آنها تأثیر گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی بر ذخیرهٔ حافظه در دیگر نواحی مغزی صورت گرفته بود هم‌خوانی ندارد.[۱۲،۱۴] مطالعات قبلی نشان داده‌اند که ساختمان‌های زیادی از مغز از جمله هیپوکمپ و آمیگدال واکومبنس با میانجی‌گری نقش گلوکوکورتیکوئیدها در فرایند حافظهٔ فضایی دخیل هستند.[۴،۶،۸]

از آنجا که مطالعات قبلی حضور سیستم‌های نوروترانسمیتری فراوان از جمله سروتونرژیک، گلوتامینررژیک و آدرنرژیک را (که در یادگیری و حافظه نقش مشخصی دارند[۱۵،۱۶]) در ناحیهٔ قشر اوربیتوفرونتال اثبات کرده‌اند، احتمال می‌رود که نقش این ناحیه در یادگیری و حافظهٔ هیجانی از طریق اثر متقابل با این سیستم‌ها به ویژه گیرنده‌های آدرنرژیک و نه گلوکوکورتیکوئیدی یا عوامل دیگری اعمال شود. به علاوه یافته‌های مطالعات رفتاری و الکتروفیزیولوژی قبلی نشان می‌دهند که اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر ذخیرهٔ حافظه به طور مستقیم و موضعی میانجی‌گری می‌شوند[۱۷] و ضمناً این اثرات در مکان‌هایی دیده می‌شود که حداقل دارای تراکم متوسط تا بالایی از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی باشند.[۷،۱۲،۱۸] برای مثال شواهد زیادی وجود دارد که گلوکوکورتیکوئیدها بر تحریک‌پذیری عصبی (LTP)[i] ناحیهٔ خلفی هیپوکمپ که دارای تراکم بالایی از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی است اثر می‌گذارند[۶] یا در هستهٔ قاعده‌ای جانبی آمیگدال که دارای تراکم متوسطی از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی است موجب تعدیل ذخیرهٔ حافظه می‌شوند.[۹]

بنابراین احتمال می‌رود که قشراوربیتوفرونتال حاوی تراکم پایینی از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی باشد که در نتیجه دوز دارویی مورد استفاده در مطالعهٔ ما نمی‌تواند اثر مطلوب بر فعالیت این گیرنده‌ها و در نهایت تعدیل یادگیری و حافظه در این ناحیه داشته باشد.

به طور کلی نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که گلوکوکورتیکوئیدها در ناحیهٔ قشر اوربیتوفرونتال نقش مهمی در میانجی‌گری فرایند یادگیری و ذخیرهٔ حافظهٔ هیجانی بازی نمی‌کنند که البته برای تعیین دیگر عوامل و سیستم‌های نوروترانسمیتری درگیر و اثرات متقابل با نواحی دیگر مطالعات بیشتری لازم است.

سپاسگزاری

از دکتر علی رشیدی‌پور و پروفسور جان بورش که با نظرات و راهنمایی‌های ارزشمند اینجانب را در تهیهٔ این مقاله و انجام این تحقیق یاری نمودند و از همهٔ کارکنان بخش نوروفیزیولوژی حافظهٔ انستیتو فیزیولوژی پراگ که در انجام کارهای عملی و آزمایش‌ها همیار اینجانب بودند، سپاسگزارم.

i- Long-term potentiation (LTP)

References

۱. وفائی عباسعلی، رشیدی‌پور علی، شریفی محمدرضا. بررسی اثرات دگزامتازون در ناحیهٔ شکنج دندانه‌دار هیپوکمپ بر ذخیرهٔ حافظه. مجلهٔ علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان، ۱۳۷۸ ، سال ۱، شمارهٔ ۲، صفحات ۲۵ تا ۳۲.

۲. وفائی عباسعلی، رشیدی‌پور علی. نقش گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید آمیگدال و هیپوکمپ در فرایند ذخیرهٔ حافظه در موش بزرگ آزمایشگاهی. مجلهٔ علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان. ۱۳۸۰، سال ۲، شمارهٔ ۳ و ۴ بهار، صفحات ۱۲۳ تا ۳۷.

۳. وفائی عباسعلی، رشیدی‌پور علی. غیر فعال سازی قشر اوربیتوفرونتال در حافظهٔ فضایی. مجلهٔ علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان. ۱۳۷۹، سال ۱، شمارهٔ ۲، صفحات ۲۵ تا ۳۲.

4. Richardson MP, Strange BA, Dolan RJ. Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. Nat Neurosci. 2004; 7(3): 278-85.

www.SID.ir

5. Kilpatrick L, Cahill L., Amygdala modulation of parahippocampal and frontal regions during emotionally influenced memory storage. Neuroimage. 2003; 20(4): 2091-9.
6. Pavlides C, Watanabe Y, McEwen BS. Effects of glucocorticoids on hippocampal long-term potentiation. Hippocampus. 1993 Apr;3(2):183-92.
7. Roozendaal B, McGaugh JL. Glucocorticoid receptor agonist and antagonist administration into the basolateral but not central amygdala modulates memory storage. Neurobiol Learn Mem. 1997 Mar;67(2):176-9.
8. Quirarte GL, Roozendaal B, McGaugh JL. Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Dec 9;94(25):14048-53.
9. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates.3rded.New York: Academic press. 1997.
10. Bures J, Fenton AA, Kaminsky Y, Wesierska M, Zahalka A. Rodent navigation after dissociation of the allocentric and idiothetic representations of space. europharmacology. 1998 Apr-May;37(4-5):689-99.
11. Roozendaal, B. and McGaugh J.L., Amygdala nuclei lesions differentially affect glucocorticoid- induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task, Neurobiol. Learn. Mem, 1996; 65: 1-8.
12. Roozendaal B, McGaugh JL. Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. Neurobiol Learn Mem. 1996 Jan;65(1):1-8.
13. 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 Jan;9(1):76-83.
14. Roozendaal B, Nguyen BT, Power AE, McGaugh JL. Basolateral amygdala noradrenergic influence enables enhancement of memory consolidation induced by hippocampal glucocorticoid receptor activation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Sep 28;96(20):11642-7.
15. Zald DH, Kim SW. Anatomy and function of the orbital frontal cortex, I: anatomy, neurocircuitry; and obsessive-compulsive disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1996 Spring;8(2):125-38.
16. Zald DH, Kim SW. Anatomy and function of the orbital frontal cortex, II: Function and relevance to obsessive-compulsive disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1996 Summer;8(3):249-61.
17. Sandi C, Rose SP. Corticosteroid receptor antagonists are amnestic for passive avoidance learning in day-old chicks. Eur J Neurosci. 1994 Aug 1;6(8):1292-7.
18. Xu L, Holscher C, Anwyl R, Rowan MJ. Glucocorticoid receptor and protein/RNA synthesis-dependent mechanisms underlie the control of synaptic plasticity by stress. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Mar 17;95(6):3204-8.

www.SID.ir