

## اثر ورزش بر یادگیری و حافظه در رت‌های آلزایمری شده پس از تزریق استرپتوزوتوسین به داخل بطن‌های طرفی مغز

مهديه يوسفي<sup>۱</sup>، دکتر پرهام رئیسی<sup>۲</sup>، دکتر حجت اله علایی<sup>۳</sup>، دکتر علی اصغر پيله وریان<sup>۴</sup>

### خلاصه

**مقدمه:** با توجه به اثرات مثبت ورزش بر سیستم مرکزی اعصاب، هدف از این پژوهش، بررسی تأثیرات دويدن روی ترميل بر یادگیری و حافظه در رت‌های آلزایمری شده از طریق تزریق استرپتوزوتوسین به داخل بطن‌های مغزی بود.

**روش‌ها:** رت‌ها در ۴ گروه شم- استراحت، شم- ورزش، آلزایمر- استراحت و آلزایمر- ورزش مورد بررسی قرار گرفتند. جهت ایجاد مدل آلزایمری در رت‌ها داروی استرپتوزوتوسین (STZ یا Streptozotocin) به درون بطن‌های طرفی مغز تزریق گردید. پروتکول ورزش شامل دويدن بر روی دستگاه ترميل با سرعت ۲۰ متر در دقیقه، شیب صفر درجه و به مدت ۵۰ دقیقه در روز طی ۴ هفته بود. جهت ارزیابی یادگیری و حافظه در رت‌ها از آزمون رفتار یادگیری اجتنابی غیرفعال استفاده شد.

**یافته‌ها:** به طور کلی ۳۷ رت در ۴ گروه مورد بررسی قرار گرفتند. تأخیر زمانی برای اولین ورود به اتاق تاریک یک روز و یک هفته پس از اعمال شوک در گروه آلزایمر- استراحت به طور معنی‌داری از گروه آلزایمر- ورزش و شم- استراحت کمتر بود.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه پیشنهاد کننده‌ی استفاده از ورزش در پیش‌گیری و بهبود اختلالات شناختی بیماری آلزایمر است.

**واژگان کلیدی:** آلزایمر، ورزش، ترميل، استرپتوزوتوسین، یادگیری و حافظه.

### مقدمه

حافظه و شناخت همراه است که به تدریج باعث زمین‌گیر شدن و مرگ بیمار می‌شود. بهبودی عوارض ناشی از این بیماری و به طور اهم بهبودی حافظه‌ی بیماران به خصوص در افراد سالمند باعث افزایش چشمگیری در کیفیت زندگی و رضایتمندی آنان از زندگی خواهد شد. با این وجود ترکیبات دارویی اندکی جهت تأثیر بر روی این بیماری وجود دارد (۳).

تحقیقات نشان داده است که در نوع تک‌گیر (اسپورادیک) این بیماری، همراه با اختلالات یادگیری و حافظه، آسیب شدیدی نیز به صورت پیشرونده در متابولیسم گلوکز و انرژی مغز به وجود می‌آید (۴).

یکی از ضروریات بقای انسان‌ها، یادگیری و حافظه است. یادگیری، قدرت تغییر رفتار در نتیجه‌ی تجربیات است و حافظه به عنوان محصول نهایی یادگیری برای حفظ تجربیات یاد گرفته شده ضروری است. بیماری‌های مختلفی در انسان موجب آسیب پیشرونده‌ی عملکردهای شناختی می‌گردند؛ یکی از این اختلالات، بیماری نورودژنرتیو آلزایمر است (۱-۲). بیماری آلزایمر یک بیماری نورودژنرتیو پیشرونده است که به عنوان یکی از ۸ علت مرگ در افراد بالای ۶۵ سال شناخته شده است (۳). این بیماری با اختلال

<sup>۱</sup> دانشجوی زیست‌شناسی علوم جانوری، گروه علوم پایه، دانشگاه پیام نور اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۲</sup> استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۳</sup> استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۴</sup> استادیار، گروه علوم پایه، دانشگاه پیام نور اصفهان، اصفهان، ایران.

دارد، تأثیر می‌گذارد (۱۱). مطالعات بر روی انسان و حیوانات نشان داده است که ورزش موجب بهبود عملکرد عقلانی (۱۲-۱۳) و نیز به طور چشمگیری موجب افزایش یادگیری و حافظه می‌شود (۱۳-۱۵). ورزش منجر به نوروژنز و بهبود عملکرد در آزمون‌های رفتاری یادگیری و حافظه و همچنین افزایش LTP (Long-term potentiation) در شکنج دندانه‌دار از تشکیلات هیپوکامپ موش‌ها می‌گردد (۱۶، ۷). LTP یک شکل از پلاستیسیته‌ی سیناپسی که در مناطق مختلف مغز القا می‌گردد و می‌تواند به عنوان یک ابزار الکتروفیزیولوژیکی مهم برای بررسی یادگیری و حافظه مورد استفاده قرار گیرد (۱۷).

بنا بر آن چه که در مورد اثرات سودمند فعالیت بدنی بر پارامترهای تقویت‌کننده‌ی عصبی تأثیرگذار بر عوامل شناختی اشاره شد، هدف از این مطالعه بررسی اثرات ورزش بر یادگیری و حافظه در رت‌های آلزایمري شده با تزریق استرپتوزوتوسین به داخل بطن‌های مغزی از طریق مطالعه‌ی رفتاری بود.

### روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش رت‌های نر از نژاد ویستار با وزن ۳۵۰-۳۰۰ گرم بودند که در شرایط سیکل تاریکی و روشنی به صورت ۱۲ ساعته در قفس‌های چهارتایی نگهداری شدند. رت‌ها به ۴ گروه دوازده تایی شم- استراحت، شم- ورزش، استرپتوزوسین- استراحت و استرپتوزوسین- ورزش تقسیم شدند.

ابتدا رت‌ها را با تزریق داخل صفاقی کلرال هیدرات با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم بیهوش کردند و برای ثابت نگه داشتن دمای بدن آن‌ها  $36/5 \pm 0/5$  درجه‌ی سانتی‌گراد از تشک گرم کننده استفاده شد. بعد

گلوکز سوخت اصلی تأمین انرژی بیولوژیک در سیستم اعصاب مرکزی (Central nervous system یا CNS) است (۵). مشاهده شده است که هر اختلالی در متابولیسم انرژی وابسته به گلوکز منجر به آسیب یادگیری و حافظه می‌گردد (۶) مشخص شده است که بین بیماری آلزایمر و مقاومت به پاسخ‌دهی به انسولین در مغز ارتباط وجود دارد (۷). تزریق استرپتوزوسین، که به عنوان یک ماده‌ی دیابت‌ژنیک جهت القای دیابت تیپ یک در حیوانات آزمایشگاهی استفاده می‌شود، به داخل بطن‌های مغزی (Intracerebroventricular-streptozotocin یا ICV-STZ) در رت بر یادگیری و حافظه و همچنین بر فرایندهای متابولیکی در مغز این حیوانات اثراتی مشابه با بیماری آلزایمر نوع تک‌گیر ایجاد می‌کند (۸-۹). بنابراین ICV-STZ مدل مناسبی برای مطالعه این بیماری است (۹).

ICV-STZ با مهار گیرنده‌های انسولین مغز از طریق کاهش مصرف گلوکز، کاهش فعالیت آنزیم‌های گلیکولیتیک در مغز، کاهش تشکیل انرژی، کاهش فعالیت استیل کولین ترانسفراز و آسیب نورون‌های آوران کولینرژیکی و همچنین کاهش فعالیت کاتکول آمینرژیک موجب پیدایش اختلالاتی در یادگیری و ظرفیت حافظه می‌گردد (۱۰، ۴). علاوه بر این ICV-STZ از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو موجب تغییر فعالیت میکروگلیاها و اختلال در میلین سازی در نواحی درگیر در روندهای شناختی، یادگیری و حافظه می‌شود (۵).

به تازگی مشخص شده است که فعالیت بدنی منظم به عنوان یک ضرورت برای سبک زندگی سالم، بر تعدیل سازگاری‌های CNS و به خصوص هیپوکامپ که در یادگیری و حافظه نقش بسزایی

رفتاری با آزمون رفتار یادگیری اجتنابی غیرفعال (Passive avoidance learning test) قرار گرفتند. از روش یادگیری اجتنابی غیرفعال به منظور بررسی یادگیری و حافظه استفاده گردید. دستگاه یادگیری اجتنابی غیرفعال (Shuttle box) شامل دو بخش تاریک و روشن است که توسط یک درب گیوتینی از هم جدا می‌شوند. جهت اجرا مرحله‌ی یادگیری موش در حالی که پشتش به سمت در گیوتینی بود در داخل اتاق روشن گذاشته شد و ۵ ثانیه بعد درب گیوتینی بالا کشیده شد. بعد از ورود موش به ناحیه‌ی تاریک در بسته شد و شوک الکتریکی با شدت ۱/۲ میلی‌آمپر به مدت ۵ ثانیه به کف پای حیوان اعمال گردید. پس از آن حیوان از اتاق تاریک خارج و در قفس قرار داده شد. به منظور ارزیابی حافظه، ۲۴ ساعت و ۱ هفته بعد از دریافت شوک الکتریکی حیوان دوباره در داخل اتاق روشن در حالی که دریچه‌ی بین دو اتاق باز بود، قرار داده شد و تأخیر زمانی برای اولین ورود به اتاق تاریک ثبت گردید. سقف زمانی در این مرحله ۳۰۰ ثانیه بود. کلیه‌ی آزمایشات بین ساعت ۱۱-۸ صبح انجام گرفت. طولانی‌تر بودن تأخیر زمانی برای اولین ورود به اتاق تاریک نشانه‌ی یادگیری و حافظه بهتر بود.

برای آنالیز نتایج مربوط به آزمون یادگیری اجتنابی غیرفعال از آزمون غیر پارامتریک Kruskal-Wallis و Dunnett's جهت Post-test استفاده شد.

#### یافته‌ها

در مجموع تعداد ۳۷ رت در ۴ گروه شم- استراحت (۱۱ رت)، شم- ورزش (۱۰ رت)، آلزایمر- استراحت (۸ رت) و آلزایمر- ورزش (۸ رت) مورد مطالعه قرار گرفتند.

از Shave کردن سر حیوان، سر آن‌ها را در دستگاه استریوتاکسیک جراحی مغز ثابت کرده، با ایجاد شکافی طولی در بخش خلفی سر، مجموعه نمایان گشت. بعد از مشخص کردن مختصات استریوتاکس برای بطن‌های جانبی مغزی با استفاده از راهنمای اطلس مغز رت (۱۸) و همچنین با استفاده از مختصات به دست آمده از مطالعه‌ی پایلوت (جلویی- عقبی ۰/۸- میلی‌متر، جانبی  $\pm 1/6$  میلی‌متر و پشتی- شکمی  $4/2$ - میلی‌متر)، با کمک دریل دو سوراخ در جمجمه به طوری که به بافت مغز آسیب نرساند ایجاد کرده، کانول مخصوص تزریق به آرامی وارد بطن‌ها شد. داروی استرپتوزوتوسین با دوز ۱/۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم (وزن بدن در سالیان) (۴) به وسیله‌ی سرنگ هاملتون طی مدت ۳ دقیقه داخل هر بطن تزریق و پس از اتمام تزریق، به مدت ۵ دقیقه سوزن مورد استفاده در داخل بطن باقی ماند و پس از اتمام این مدت سوزن خارج و همه‌ی این مراحل در بطن طرف مقابل انجام گرفت. گروه‌های شم نیز به همین روش تحت جراحی قرار گرفتند، ولی به جای STZ حجم مساوی از سالیان دریافت نمودند. بعد از جراحی، رت‌ها در قفس‌های جداگانه‌ای قرار گرفتند و بدون هیچ محدودیتی به آب و غذا دسترسی داشتند.

یک هفته پس از جراحی، رت‌ها به مدت ۴ هفته توسط دستگاه تردمیل در شیب صفر درجه ورزش داده شدند. ابتدا در طول هفته‌ی اول برای سازگاری رت‌ها با ورزش و تردمیل، سرعت دستگاه به تدریج از ۵ متر در دقیقه به ۲۰ متر در دقیقه و همچنین زمان دویدن از ۱۰ دقیقه در ابتدای هفته به ۵۰ دقیقه در پایان هفته رسانده شد. از هفته‌ی دوم رت‌ها بعد از گرم کردن، به مدت ۵۰ دقیقه با سرعت ۲۰ متر در دقیقه ورزش کردند. بعد از اتمام دوره‌ی ورزش، رت‌ها تحت مطالعه‌ی



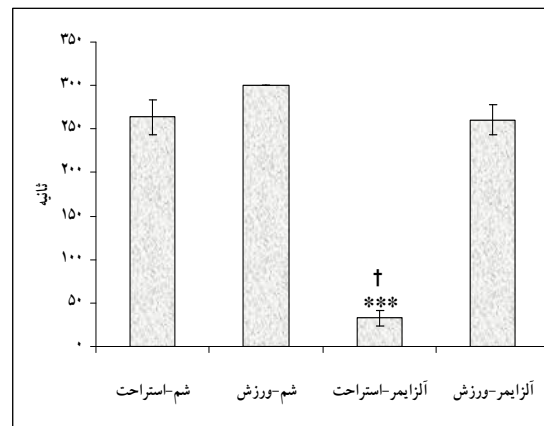
نمودار ۲. مقایسه‌ی تأخیر زمانی برای اولین ورود به اتاق تاریک یک روز پس از اعمال شوک جهت یادگیری، در دستگاه شاتل باکس در ۴ گروه مورد مطالعه  
 \*\*\*: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه شم-استراحت  
 †: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه آلزایمر-ورزش

### بحث

نتایج نشان داد ICV-STZ موجب آسیب شدید یادگیری و حافظه در رت‌ها شده ولی ورزش از این آسیب جلوگیری کرد.

در بیماری آلزایمر اسپورادیک کاهش بارزی در استفاده از گلوکز مغزی همراه با کاهش مداوم در انرژی در دسترس مغزی مشاهده شده است (۴). مطالعات نشان داده است که این ناهنجاری‌ها به علت اختلال در عملکرد سیگنال‌های نورونی انسولین ایجاد می‌شود. کاهش غلظت انسولین و اختلال در عملکرد گیرنده‌های انسولین در مغز بیماران آلزایمری پس از مرگ و در مایع مغزی نخاعی بیماران آلزایمری مشاهده شده است (۴). تحقیقات نشان داده‌اند که کمبود انرژی، زیر بنای زوال رفتار است. با توجه به این که گلوکز منبع اصلی برای تولید انرژی در مغز می‌باشد و متابولیسم صحیح آن برای عملکرد طبیعی مغز و حفظ انرژی سلولی به شکل ATP مهم است، کاهش آن با اختلالات عملکرد ادراکی همراه است. در این راستا عملکرد سلول‌های

نتایج نشان داد که یک روز پس از اعمال شوک جهت یادگیری در دستگاه شاتل باکس، تأخیر زمانی برای اولین ورود به اتاق تاریک در موش‌های گروه آلزایمری-استراحت در مقایسه با گروه شم-استراحت به ترتیب  $۸/۴۸ \pm ۳۲/۶۶$  و  $۲۰/۰۳۵ \pm ۲۶۳/۵۹$  ثانیه بود ( $P < ۰/۰۰۱$ ). تأخیر زمانی برای اولین ورود به اتاق تاریک در موش‌های آلزایمر-ورزش  $۱۷/۲۷۲ \pm ۲۶۰/۳۲$  ثانیه بود که با گروه آلزایمر-استراحت تفاوت معنی‌داری داشت ( $P < ۰/۰۵$ ) (نمودار ۱).



نمودار ۱. مقایسه‌ی تأخیر زمانی برای اولین ورود به اتاق تاریک یک روز پس از اعمال شوک جهت یادگیری، در دستگاه شاتل باکس در ۴ گروه مورد مطالعه  
 \*\*\*: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه شم-استراحت  
 †: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه آلزایمر-ورزش

مقایسه‌ی تأخیر زمانی برای اولین ورود به اتاق تاریک یک هفته پس از اعمال شوک در نمودار ۲ نشان داده شده است. این تأخیر در گروه آلزایمر-استراحت  $۶/۴۸۶ \pm ۲۰/۱۶$  ثانیه و در گروه شم-استراحت  $۱۹/۴۹۴ \pm ۲۶۲/۱۲$  ثانیه بود ( $P < ۰/۰۰۱$ ). این تأخیر در گروه آلزایمر-ورزش  $۱۸/۴۰۷ \pm ۲۵۴/۹۴$  ثانیه بود که با گروه آلزایمر-استراحت تفاوت معنی‌دار داشت ( $P < ۰/۰۵$ ).

داده و در نتیجه موجب عملکرد بهتر مغز و یادگیری و حافظه بیشتر شده است (۲۶).

مطالعات اثبات کرده‌اند که اکسید نیتروژن نقش اساسی در میزان انعطاف‌پذیری سیناپس بازی می‌کند و باعث افزایش و جامع‌تر شدن یادگیری می‌شود (۲۷). Bonthius و همکاران ثابت کردند که ICV-STZ موجب کاهش اکسید نیتروژن در مغز می‌شود، اما ورزش موجب افزایش تولید اکسید نیتروژن می‌شود؛ به طوری که تأثیرات بسزایی بر حافظه خواهد داشت (۲۸).

همچنین تحقیقات نشان داده است که با انجام ICV-STZ بیان C-fos در بخش‌های مختلف هیپوکامپ کاهش می‌یابد که منجر به ایجاد آلزایمر و ناتوانی‌های دیگر می‌شود (۲۹). اثبات شده است که بیان ژن C-fos در رت‌هایی که ICV-STZ داشته‌اند و همچنین فرایند دودیدن بر روی تردمیل را انجام داده‌اند، افزایش یافته است (۲۹).

ورزش تأثیرات پیش‌گیرانه و درمانی بر روی مشکلات مرتبط با نحوه‌ی عملکرد مغز دارد. ورزش کردن، بدون هیچ تأثیر سویی، از سرکوب و توقف تکثیر سلولی به واسطه‌ی STZ در قسمت شیارهای سینوسی مغز، جلوگیری می‌کند و به نوعی باعث بهبود اختلالات شده، عملکردها را بهبود می‌دهد (۳۰-۳۱).

تاکنون درمان قطعی برای بیماری آلزایمر شناخته نشده است. درمان‌های موجود فقط می‌توانند سرعت پیشرفت بیماری را کم کنند و بعضی از علائم بیماری را مانند استفاده از مهارکننده‌های آنزیم استیل کولین استراز که بهبودی مختصر و موقتی در این بیماران ایجاد می‌نماید، تعدیل کنند. محققین هنوز در پی یافتن داروی مطمئن و مناسبی برای درمان بیماری آلزایمر هستند. هدف محققین فقط بهبود حافظه‌ی بیماران نیست بلکه به دنبال متوقف کردن تغییرات نورودژنراتیو مغز نیز هستند (۳۲). با توجه به نتایج این مطالعه شاید ورزش بتواند یکی از راه‌های درمانی این بیماری باشد.

مغزی همچون یادگیری، حافظه و ادراک وابسته به متابولیسم انرژی سلولی هستند. مطالعات نشان داده است کاهش انرژی در دسترس می‌تواند موجب اختلال در تولید پروتئین‌های پیش‌ساز آمیلوئید و بنابراین تجمع پلاک‌های بتا-آمیلوئید گردد (۱۹).

تجمع وسیع فیلامان‌های غیر طبیعی Tau در کلافه‌های نوروفیبریلاری، تجمع گسترده‌ی پلاک‌های بتا-آمیلوئید و تخریب وسیع نورون‌ها شاخص‌های نوروپاتولوژیک آلزایمر هستند. در بیماری آلزایمر کاهش نورون‌ها در چندین منطقه‌ی مهم یادگیری و حافظه به خصوص در هیپوکامپ اتفاق می‌افتد. با وجود این که علت مرگ نورون‌ها در آلزایمر به طور دقیق مشخص نیست، مطالعات نشان داده است که پپتید بتا-آمیلوئید موجب افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود که آپوپتوز نورون‌ها را افزایش می‌دهد. عوامل آنتی اکسیدان می‌توانند در تخفیف بیماری آلزایمر مؤثر باشند (۲۰).

شواهد متعددی وجود دارند که ورزش و فعالیت بدنی منظم سهم عمده‌ای در سلامت جسمی و روانی موجودات زنده دارند. همچنین مطالعات مختلف و متعددی اثرات مفید فعالیت بدنی و ورزش بر روی عملکردهای مغزی مانند افزایش یادگیری و حافظه (۲۱)، عملکرد شناختی (۲۲)، نورونز (۲۳) و بهبود صدمات مغزی (۲۴) را بررسی و تأیید نموده‌اند.

مطالعات ثابت کرده‌اند که کاهش بیان ژن BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) باعث مشکلاتی در نحوه‌ی عملکرد سیناپس و در نتیجه موجب کاهش حافظه و ایجاد بیماری آلزایمر می‌شود (۲۵). Lou و همکاران نشان دادند که ورزش میزان نورونز را در رت‌ها افزایش داده و همچنین تولید mRNA ژن BDNF را در پلاستیسیته‌ی نورونی افزایش

## نتیجه‌گیری

می‌شود، ولی ورزش از این آسیب‌ها جلوگیری می‌کند. بنابراین شاید ورزش در تسکین علائم شناختی بیماری آلزایمر مؤثر باشد.

یافته‌های ما نشان داد که تزریق ICV-STZ موجب آسیب شدید فرایندهای شناختی مشابه بیماری آلزایمر

## References

- Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong's Review of Medical Physiology. trans: Bigdeli MR, Naderan M. Tehran: Teymourzadeh; 2002.
- Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology (Guyton Physiology). trans: Sepehri H, Ghasemi K. Tehran: Andishe Rafie; 2006.
- Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. Annu Rev Neurosci 2003; 26: 81-104.
- Hoyer S, Lee SK, Loffler T, Schliebs R. Inhibition of the neuronal insulin receptor. An in vivo model for sporadic Alzheimer disease? Ann N Y Acad Sci 2000; 920: 256-8.
- Sokoloff L. Relation between physiological function and energy metabolism in the central nervous system. J Neurochem 1977; 29(1): 13-26.
- Lee MK, Graham SN, Gold PE. Memory enhancement with posttraining intraventricular glucose injections in rats. Behav Neurosci 1988; 102(4): 591-5.
- Farmer J, Zhao X, van PH, Wodtke K, Gage FH, Christie BR. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo. Neuroscience 2004; 124(1): 71-9.
- Hoyer S. The aging brain. Changes in the neuronal insulin/insulin receptor signal transduction cascade trigger late-onset sporadic Alzheimer disease (SAD). A mini-review. J Neural Transm 2002; 109(7-8): 991-1002.
- Hoyer S. The brain insulin signal transduction system and sporadic (type II) Alzheimer disease: an update. J Neural Transm 2002; 109(3): 341-60.
- Sharma M, Gupta YK. Intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats produces both oxidative stress in the brain and cognitive impairment. Life Sci 2001; 68(9): 1021-9.
- Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends Neurosci 2002; 25(6): 295-301.
- Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, Banich MT, McAuley E, Harrison CR, et al. Ageing, fitness and neurocognitive function. Nature 1999; 400(6743): 418-9.
- Sutoo D, Akiyama K. Regulation of brain function by exercise. Neurobiol Dis 2003; 13(1): 1-14.
- Ang ET, Dawe GS, Wong PT, Moochhala S, Ng YK. Alterations in spatial learning and memory after forced exercise. Brain Res 2006; 1113(1): 186-93.
- Fordyce DE, Wehner JM. Effects of aging on spatial learning and hippocampal protein kinase C in mice. Neurobiol Aging 1993; 14(4): 309-17.
- van PH, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96(23): 13427-31.
- Matthies H. From molecular mechanisms to behavior. Act Nerv Super (Praha) 1988; 30(1): 2-17.
- Paxinos G, Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 5<sup>th</sup> ed. San Diego: Academic Press; 2005.
- Wenk GL. An hypothesis on the role of glucose in the mechanism of action of cognitive enhancers. Psychopharmacology (Berl) 1989; 99(4): 431-8.
- Spitz D. Free Radical and Radiation Biology Program. The University of IOWA [Online]. Available from: URL: <http://www.uiowa.edu/~frrbp/index.html>.
- Fordyce DE, Wehner JM. Physical activity enhances spatial learning performance with an associated alteration in hippocampal protein kinase C activity in C57BL/6 and DBA/2 mice. Brain Res 1993; 619(1-2): 111-9.
- Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. Arch Neurol 2001; 58(3): 498-504.
- van PH, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. Nat Neurosci 1999; 2(3): 266-70.
- Grealy MA, Johnson DA, Rushton SK. Improving cognitive function after brain injury: the use of exercise and virtual reality. Arch Phys Med Rehabil 1999; 80(6): 661-7.
- Vafaei AA, Jezek K, Bures J, Fenton AA, Rashidy-Pour A. Post-training reversible inactivation of the rat's basolateral amygdala interferes with hippocampus-dependent place avoidance memory in a time-dependent manner. Neurobiol Learn Mem 2007; 88(1): 87-93.
- Lou SJ, Liu JY, Chang H, Chen PJ. Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. Brain Res 2008; 1210: 48-55.

27. Gizang-Ginsberg E, Ziff EB. Nerve growth factor regulates tyrosine hydroxylase gene transcription through a nucleoprotein complex that contains c-Fos. *Genes Dev* 1990; 4(4): 477-91.
28. Bonthius DJ, Karacay B, Dai D, Pantazis NJ. FGF-2, NGF and IGF-1, but not BDNF, utilize a nitric oxide pathway to signal neurotrophic and neuroprotective effects against alcohol toxicity in cerebellar granule cell cultures. *Brain Res Dev Brain Res* 2003; 140(1): 15-28.
29. Hengerer B, Lindholm D, Heumann R, Ruther U, Wagner EF, Thoenen H. Lesion-induced increase in nerve growth factor mRNA is mediated by c-fos. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87(10): 3899-903.
30. Johansson BB, Ohlsson AL. Environment, social interaction, and physical activity as determinants of functional outcome after cerebral infarction in the rat. *Exp Neurol* 1996; 139(2): 322-7.
31. Ohlsson AL, Johansson BB. Environment influences functional outcome of cerebral infarction in rats. *Stroke* 1995; 26(4): 644-9.
32. Kaur B, Singh N, Jaggi AS. Exploring mechanism of pioglitazone-induced memory restorative effect in experimental dementia. *Fundam Clin Pharmacol* 2009; 23(5): 557-66.

## Effect of Exercise on Learning and Memory in Rats after Intracerebroventricular Injection of Streptozotocin

Mahdieh Yosefi<sup>1</sup>, Parham Reisi PhD<sup>2</sup>, Hojjatallah Alaei PhD<sup>3</sup>, Ali Asghar Pilehvarian PhD<sup>4</sup>

### Abstract

**Background:** Given the positive effects of exercise on the central nervous system, the aim of the present study was to evaluate the effects of treadmill running on learning and memory in rats with induced Alzheimer's disease and intracerebroventricular injection of streptozotocin (STZ).

**Methods:** Studied rats were divided in 4 groups: the sham-rest, the sham-exercise, the alzheimer-rest and the alzheimer-exercise. To produce rat Alzheimer's model, STZ was infused in lateral ventricles of the brain. The exercise program was treadmill running with 20 m/min velocity and 0° inclination for 50 min/day, for 4 weeks. For evaluation of learning and memory in rats, passive avoidance learning test was used.

**Findings:** Totally 37 rats in 4 groups were examined. The latency time for the first entrance to dark chamber one day and one week after shock was significantly shorter in Alzheimer-rest group comparing to Alzheimer-exercise and sham-rest groups.

**Conclusion:** These results suggest that exercise probably is effective in prevention and alleviation of cognitive disorders in Alzheimer's disease.

**Keywords:** Alzheimer's disease, Treadmill running, Exercise, Streptozotocin, Learning and memory.

<sup>1</sup> Student of Animal Biology, Department of Basic Sciences, Isfahan Payame Noor University, Isfahan, Iran.

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>3</sup> Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>4</sup> Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Isfahan Payame Noor University, Isfahan, Iran.

**Corresponding Author:** Parham Reisi PhD, Email: p\_reisi@med.mui.ac.ir