

## بررسی مروری اثرات محرومیت از خواب بر یادگیری و حافظه: نقش هورمونهای جنسی

حکیمه سعادت<sup>۱</sup>، وحید شبیانی<sup>۲</sup>، سهیلا رفاهی<sup>۳</sup>، زهرا مشهدی<sup>۴</sup>

دریافت مقاله: ۹۶/۱۱/۱۴ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۶/۱۲/۱۴ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۷/۲/۳ پذیرش مقاله: ۹۷/۲/۱۰

### چکیده

**زمینه و هدف:** مطالعات نشان داده‌اند که خواب برای تکامل و بقاء مغز ضروری بوده و ظرفیت مغز را برای اعمال شناختی، افزایش می‌دهد و محرومیت از خواب باعث اختلال در اعمال شناختی می‌شود. هدف از مقاله مروری حاضر، بررسی اثرات محرومیت از خواب بر یادگیری و حافظه با تاکید بر نقش هورمون‌های جنسی می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** به منظور بررسی این موضوع، مقالات در پایگاه‌های اطلاعاتی Science، Scopus Database، PubMed، Direct و Google Scholar جستجو شدند. کلمات مورد استفاده در هنگام جستجو شامل "محرومیت از خواب، خواب، یادگیری و حافظه، هورمون‌های جنسی، شکل‌پذیری سیناپسی و اعمال شناختی" بودند که سرانجام، نود و یک منبع در این موضوعات مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** تحقیقات نشان داده‌اند که محرومیت از خواب باعث اختلال در تقویت طولانی مدت (LTP: Long Term Potentiation) یادگیری و حافظه می‌شود و بیان ژن و میزان پروتئین‌های هیپوکمپ که در حافظه و یادگیری و شکل‌پذیری سیناپسی دخیل می‌باشد را مختل می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که اعمال شناختی مانند حافظه و یادگیری همچنین جنبه‌های مختلف خواب از جمله کیفیت و الگوی آن در دو جنس متفاوت می‌باشد. تغییر در الگوی خواب، اغلب با عوامل هورمونی به خصوص هورمون‌های جنسی مرتبط است.

**نتیجه‌گیری:** بنابراین، هورمون‌های جنسی بر ساختار مغز، رفتار، یادگیری و حافظه تأثیر می‌گذارد. از دست دادن عملکرد هورمونی با اختلالات خواب همراه بوده و یادگیری و حافظه را به ویژه در زنان کاهش می‌دهد. می‌توان نتیجه گرفت که هورمون‌های تخمدان ممکن است نقش حفاظتی در برابر اختلال یادگیری و حافظه در زنان محروم از خواب ایفاء کند.

**واژه‌های کلیدی:** خواب، محرومیت از خواب، یادگیری و حافظه، اعمال شناختی، هورمون‌های جنسی

۱- استادیار علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

تلفن: ۰۴۵-۳۳۵۱۸۹۳۹، دورنگار: ۰۴۵-۳۳۵۱۸۹۳۹، پست الکترونیکی: h.saadati@arums.ac.ir

۲- استاد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳- استادیار فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۴- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

## مقدمه

خواب REM افزایش یافته و تثبیت حافظه صورت می‌گیرد [۹-۱۰].

اختلالات خواب بر جنبه‌های مختلف زندگی انسان اثر گذاشته و تغییراتی را در عملکرد فیزیولوژیکی انسان‌ها و حیوانات ایجاد می‌کند. همچنین تعداد افرادی که در اثر فشارهای ناشی از کار و استرس‌های روانی-اجتماعی به-طور منظم دچار محرومیت از خواب می‌شوند، رو به افزایش است [۱۱، ۴، ۲]. خواب منقطع و یا محرومیت از آن در دوره زمانی طولانی می‌تواند منجر به تغییرات خلق و خو و اختلال ذهنی شده و عملکرد را مختل کند و دارای اثرات مضر در عملکردهای شناختی و حرکتی می‌باشد [۱۴-۱۲، ۴]. به عنوان مثال بسیاری از مطالعات حیوانی گزارش کرده‌اند که محرومیت از خواب منجر به اختلال در حافظه وابسته به هیپوکمپ [۱۶-۱۵] و حافظه عاطفی [۱۷-۱۸] شده و باعث افزایش سطح اضطراب می‌شود [۱۷، ۷، ۶]. این تغییرات با این واقعیت توضیح داده می‌شود که هیپوکمپ به شدت به اثرات محرومیت از خواب حساس می‌باشد [۲۳-۲۰، ۱۶]. بر این اساس، محرومیت از خواب تأثیر منفی بر یادگیری و حافظه وابسته به هیپوکمپ و تقویت طولانی مدت (LTP) که نوعی از شکل‌پذیری سیناپسی بوده و به عنوان یک مدل بیولوژیکی یادگیری و حافظه در سطح سلولی پذیرفته شده، دارد [۲۴-۲۵، ۲۲، ۲۰، ۱۵]. مطالعات مشابه نشان داده است که محرومیت از خواب، یادگیری و حافظه فضایی و القاء LTP را مختل کرده و باعث کاهش سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) در هیپوکمپ موش‌های صحرایی نر [۲۷-۲۶] و ماده [۳۲-۲۸] می‌شود.

خواب به عنوان فرآیند فیزیولوژیک طبیعی دارای دو مرحله می‌باشد: خواب با حرکات سریع چشم (REM: Rapid Eye Movement) و خواب بدون حرکات سریع چشم (NREM: Non Rapid Eye Movement) [۱]. بر اساس نظریه بنیاد ملی خواب، ۷-۸ ساعت خواب برای عملکرد شناختی در بزرگسالان ضروری است [۲]. محدودیت و یا محرومیت از خواب یک مشکل جدی و رو به گسترش در جوامع مدرن امروزی و مشاغل خاص به-شمار می‌آید و تعداد افرادی که در اثر فشارهای ناشی از کار و استرس‌های روانی-اجتماعی بطور منظم دچار محرومیت از خواب می‌شوند، رو به افزایش است [۴-۳]. مطالعات نشان داده‌اند که هم خوردن نظم طبیعی و فیزیولوژیک خواب و محروم شدن از آن بسته به مدت و نوع محرومیت سبب بروز عواقبی چون استرس، اضطراب پاتولوژیک در انسان، عدم تعادل بین مواد اکسیداتیو تولیدی و پاک‌سازی توسط سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدان شده و آسیب اکسیداتیو را سبب می‌شود [۷-۵]. امروزه پذیرفته شده است که خواب نقش اساسی در عملکرد طبیعی بدن مانند سیستم عصبی مرکزی و اعمال شناختی دارد و مطالعات نشان داده‌اند که بعد از یادگیری، خواب کافی، حفظ اطلاعات اخباری را افزایش داده و باعث می‌شود اطلاعات تازه کسب شده بدون دخالت سیستم حسی پردازش و تثبیت شود [۸].

برخی محققین عقیده دارند که به دلیل افزایش فعالیت مغز در حین خواب REM، این بخش از خواب در تبدیل حافظه کوتاه مدت به بلند مدت نقش دارد. در این ارتباط نشان داده شده است که پس از دریافت اطلاعات،

هورمون‌های جنسی در یادگیری و حافظه مورد بررسی قرار گیرد.

**خواب:** خواب رفتاری است که در اکثر موجودات مشاهده شده و بر خلاف بیداری می‌باشد و با کاهش پاسخ به تحریکات محیطی مشخص می‌شود. دو مکانیسم بر سیکل خواب و بیداری اثر می‌گذارد (۱) ساعت بیولوژیکی (ریتم سیرکادین): خواب و بیداری مانند بسیاری از رفتارها و فعالیت‌های فیزیولوژیکی یک تناوب شبانه روزی ۲۴ ساعته دارد و از ریتم منظم سیرکادین (ریتم استراحت- فعالیت شبانه‌روزی) پیروی می‌کند. ریتم سیرکادین از ریتم‌های درون‌زا می‌باشد که می‌تواند بدون تأثیر عوامل محیطی ادامه یابد، اما در حالت طبیعی متأثر از گذر زمان محیط بیرونی می‌باشد که به وسیله آن تنظیم می‌شود. یک ساعت درونی مهم در پستانداران، هسته‌های فوق کیاسمایی می‌باشد که در بخش قدامی هیپوتالاموس قرار گرفته است که با تخریب این هسته‌ها، دوره شبانه‌روزی خواب همانند بسیاری از ریتم‌های سیرکادین از بین می‌رود. (۲) نیاز فیزیولوژیکی به خواب به منظور حفظ شرایط پایدار محیط داخلی: با افزایش مدت زمان بیداری، میزان خواب افزایش می‌یابد. انسان معمولاً با وارد شدن به مرحله سبک خواب NREM به خواب می‌رود و سپس وارد مرحله عمیق تر خواب NREM شده و سپس فرد وارد خواب REM می‌شود که اغلب رویاها در این فاز از خواب دیده می‌شوند. در افراد جوان هر سیکل ۹۰ دقیقه به طول می‌انجامد و حدود ۵-۳ بار در شب تکرار می‌شود [۴۱-۴۰].

**مدت زمان خواب REM:** خواب REM در هفته سی‌ام حاملگی در جنین انسان شروع می‌شود. در پستاندارانی که مغز آن‌ها در زمان تولد نسبتاً نارس است، درصد زیادی از

به نظر می‌رسد که عملکردهای شناختی مانند حافظه و یادگیری و همچنین جنبه‌های مختلف خواب از جمله کیفیت و الگوی خواب، در دو جنس متفاوت می‌باشد [۳۵-۳۳]. تغییرات در الگوی خواب اغلب با عوامل هورمونی به خصوص سطح استروژن که رسپتورهای آن‌ها در سیستم عصبی مرکزی قرار داشته، ارتباط دارد [۳۵]. برخی مطالعات نشان داده اند که سطح استروژن ممکن است نقش مهمی در تنظیم خواب و اعمال شناختی داشته باشد. نقش استروئیدهای جنسی زنانه در تنظیم خواب به خصوص در خانم‌های یائسه که سطح استروژن گردش خونی آن‌ها پایین‌تر است و نسبت به اثرات زیانبار محرومیت از خواب بر اعمال شناختی آسیب پذیرتر هستند، نمایانگر است. علاوه بر این، اختلال خواب یک شکایت شایع در میان زنان می‌باشد که آن‌ها مشکلات خواب بیشتری را در مقایسه با مردان دارند. همچنین مشکلات خواب در طول و دوره پس از یائسگی در مقایسه با دوره پیش از یائسگی در زنان بیشتر گزارش شده است [۳۹-۳۶]. با توجه به اهمیت یائسگی و اثرات آن بر زندگی زنان یائسه و همچنین به علت افزایش طول عمر زنان و افزایش مشکلات دوران یائسگی مانند بیماری‌های تخریب کننده عصبی مثل آلزایمر و افزایش اختلالات خواب، لازم است مطالعات زیادی در این مورد صورت گیرد.

بنابراین با توجه به اهمیت موضوع یادگیری و حافظه و اثرات محرومیت از خواب بر این عملکردهای شناختی و نیز با دانستن این موضوع که هورمون‌های جنسی بر سیکل خواب و بیداری در هر دو جنس اثر دارد لذا این مطالعه طرح‌ریزی گردید تا اثرات محرومیت از خواب و

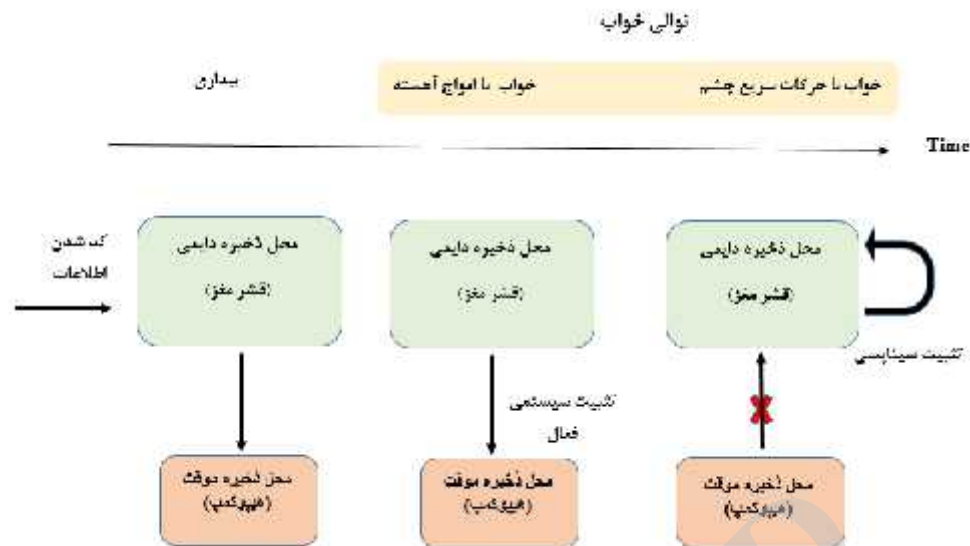
هستند که این نظریه بیان می‌کند که هر دو مرحله خواب REM و NREM در تثبیت حافظه مفید هستند، به شرط آن‌که این مراحل با توالی مناسب اتفاق بیفتد [۴۶، ۱۰۸].

خواب فرآیندی است که باعث تثبیت اطلاعات تازه کسب شده می‌شود. طبق مطالعات انجام شده، خواب با امواج آهسته (SWS) تثبیت سیستمی و خواب با حرکات سریع چشم تثبیت سیناپسی حافظه را پیش می‌برد. بدین صورت که در طول مدت بیداری رگه‌های حافظه در محل موقت (هیپوکمپ) و دائمی (قشر مغز) حافظه کد می‌شود. در طول مدت خواب با امواج آهسته تثبیت سیستمی فعال اتفاق می‌افتد که باعث فعالیت دوباره حافظه تازه کد شده در محل حافظه موقت (هیپوکمپ) و حافظه دائمی (قشر مغز) می‌شود که این فرآیند باعث سازماندهی دوباره و انتگراسیون حافظه‌های جدید در شبکه حافظه طولانی مدت در قشر مغز می‌شود. در طول مدت خواب REM، ارتباط بین محل ذخیره حافظه موقت و طولانی مدت از بین رفته و اجازه می‌دهد که تثبیت سیناپسی به صورت موضعی و جدا از هم صورت گیرد که در این نوع تثبیت، افزایش موضعی شکل‌پذیری سیناپسی در سطوح بالای ماده میانجی کولی‌نرژیک در کورتکس اتفاق می‌افتد (شکل ۱). این سیستم همچنین باعث حذف سیناپس‌های ضعیف شده، ولی سیناپس‌های قویتر را تقویت می‌کند و یا از اشباع سیناپسی در طول مدت فعال شدن مجدد جلوگیری می‌کند. در شرایط طبیعی، خواب REM برای انجام مراحل یادگیری و حافظه لازم است و بعد از انجام یادگیری برای تثبیت حافظه نیز ضروری می‌باشد و مطالعات مربوط به روانشناسی و نوروفیزیولوژی و نورواناتومی این مسئله را تأیید می‌کنند [۴۷-۴۹، ۸].

خواب در مرحله REM سپری می‌شود. میزان خواب REM در نوزادان نارس ۸۰ درصد از کل خواب و در نوزادان کامل، ۵۰ درصد از کل خواب را تشکیل می‌دهد. پس از آن نسبت خواب REM به سرعت کاهش پیدا می‌کند و در حدود ۲۵ درصد ثابت می‌شود و در سنین پیری باز هم کمتر می‌شود. این فرضیه وجود دارد که سطح بالای خواب REM در دوران نوزادی، تسریع کننده رشد مغز می‌باشد. همچنین میزان خواب REM ارتباط مستقیمی با میزان تولید سیناپس در طی این دوره دارد. همچنین نشان داده شده است که بالا بودن زمان خواب REM در دوران نوزادی باعث افزایش دانسیته سیناپسی در برخی از نواحی مغز مانند هیپوکمپ و هسته‌های رافه گردیده که در تکامل مغز و تقویت مدارهای درگیر در حافظه، نقش مهمی را ایفاء می‌کند. همچنین در کودکان، مرحله چهارم خواب با امواج آهسته و کل زمان خواب طولانی‌تر از افراد بالغ است [۴۲-۴۵].

#### ارتباط مراحل مختلف خواب، یادگیری و حافظه:

نتایج مطالعات، حاکی از آن است که خواب اثرات مفیدی در حافظه اخباری و غیر اخباری دارد. در طول مدت خواب، رگه‌های حافظه کد شده قبلی، دوباره فعال شده و سرانجام در کورتکس مغز در نتیجه تغییر میانجی‌های عصبی و فرآیندهای سلولی (مانند بیان ژن) تثبیت می‌شود. برخی از تحقیقات نشان داده‌اند که خواب NREM در تثبیت حافظه اخباری، حافظه وابسته به هیپوکمپ و خواب REM در تثبیت حافظه غیراخباری نقش تسهیلی دارند. در صورتی که تحقیقات دیگر نشان دهنده اثرات مفید خواب NREM در حافظه اخباری می‌باشد. اگر چه این مطالعات نتایج متضادی را نشان می‌دهند، اما بیشتر محققین با نظریه توالی خواب موافق



شکل ۱- اثر مراحل خواب در تثبیت حافظه اخباری یا صریح

شده که در طی خواب REM بیشتر از NREM و برابر با بیداری می‌باشد و متابولیسم هسته‌های کولی‌نرژیک تشکیلات مشبک به طور معنی‌داری در طی خواب REM افزایش می‌یابد و پروتئین‌سازی در مغز بالا می‌رود. ثبت از ساختمان‌های مختلف مغزی مثل هیپوکامپ، تالاموس، تنه و قشر مغز نیز نشان دهنده فعالیت CNS در طی خواب REM می‌باشد و آنالیز طیفی الکتروانسفالوگرافی (EEG) نشان می‌دهد که ارتباط عملی بین نیم‌کره‌ها، طی خواب REM افزایش می‌یابد [۵۴-۵۲].

بعضی از مناطق مغزی، هم در پردازش حافظه و هم در کنترل خواب REM دخالت دارند. مثلاً لوکوس سرولئوس در شروع و نگهداری خواب REM نقش مهمی دارد، در حافظه نیز دخیل می‌باشد و تحریک آن منجر به افزایش قابل ملاحظه‌ای در یادگیری می‌شود [۵۶-۵۵].

ارتباط بین محرومیت از خواب، یادگیری و حافظه: کاهش مزمن خواب یکی از مشکلات جوامع مدرن امروزی می‌باشد. مطالعات زیادی ارتباط بین محرومیت از خواب و عملکردهای شناختی را در انسان و حیوانات نشان داده

در طول مدت بیداری رگه‌های حافظه تازه کسب شده، کد می‌شود و در طول مدت خواب با امواج آهسته، نورون‌ها در هیپوکمپ یا در محل ذخیره حافظه موقت، دوباره فعال می‌شوند و حافظه‌های کد شده جدید در همان زمان از هیپوکمپ به کورتکس منتقل می‌شود که این عملکرد باعث می‌شود که در طول مدت خواب SWS حافظه‌های تازه کسب شده از هیپوکمپ جدا شده و دوباره سازماندهی شود و فرآیندهای تثبیت موضعی طی خواب REM در کورتکس صورت گیرد [۸].

دخالت خواب REM در یادگیری و حافظه را می‌توان به وسیله مطالعات محرومیت از خواب REM و همچنین بررسی افزایش خواب REM در طی یادگیری و بعد از آن نشان داد. افزایش خواب متناقض متعاقب یادگیری توسط محققین زیادی گزارش شده است و مطالعات دیگری نشان داده‌اند که این افزایش می‌تواند تا چندین ساعت و روز بعد از اتمام یادگیری ادامه داشته باشد [۵۱-۵۰].

شواهد متعددی نشان می‌دهد که افزایش فعالیت مغزی، بخشی از پردازش اطلاعات می‌باشد و مشخص

مانند NMDA (N-Methyl-D-aspartate) و AMPA (-) amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid) اتفاق می‌افتد. برای مثال گیرنده‌های NMDA که برای القاء LTP ضروری اند، در اثر محرومیت از خواب دچار تنظیم کاهشی می‌شوند. همچنین مطالعات مولکولی نشان داده است که بیان مولکول‌های سیگنالینگ و فاکتورهای رشد مانند CREB ( cAMP response element binding protein)، MAPK (Mitogen-activated protein kinases) و BDNF در ارتباط با LTP در هیپوکمپ و اعمال شناختی در اثر محرومیت از خواب مختل می‌شود [۶۴-۶۳، ۳۰، ۱۸]. همچنین مطالعات دیگر، کاهش معنی‌دار در نسبت زیرواحدهای NMDA به AMPA سلول‌های هرمی CA1 را علت کاهش القاء LTP در موش‌های محروم شده از خواب REM گزارش کرده و نشان داده‌اند که هیچ تغییری در حساسیت به گلوتامات به وجود نمی‌آید، بلکه زیر واحدهای NR1 و NR2B گیرنده‌های NMDA پس از محرومیت از خواب REM در سیتوپلاسم باقی می‌مانند و در نتیجه بیان سطحی NMDA دچار تغییر می‌شود [۶۶-۶۵، ۶۱].

اثرات مضر محرومیت از خواب REM در عملکردهای شناختی با استفاده از مدل‌های مختلف (مانند سکوی استوانه‌ای روی آب) در حیوانات بررسی می‌شود که در این مدل، در اثر از دست رفتن تون عضلانی، کاهش قابل ملاحظه‌ای (۹۵-۹۰ درصد) در خواب REM ایجاد می‌شود (شکل ۲) که در مطالعات، با استفاده از ثبت EEG در حیوانات محروم از خواب ثابت شده است [۶۷].

است. محرومیت از خواب اثرات منفی را در انواع حافظه و سایر عملکردهای شناختی و شکل‌پذیری سیناپسی نشان داده است و این اختلالات شناختی متعاقب محرومیت از خواب احتمالاً ناشی از تغییرات سلولی و مولکولی مانند نوروترانسمیتری، فاکتورهای رشد و مولکول‌های سیگنالینگ در برخی از نواحی مغزی درگیر در این پدیده می‌باشد [۳۱-۳۰، ۲۷-۲۶]. همان‌گونه که خواب REM برای تثبیت حافظه ضروری است، شواهد بسیاری نیز نشان می‌دهد که محرومیت از خواب REM باعث ایجاد اختلالات شناختی می‌شود [۵۷، ۲۲]. به طوری که Bliss و Collingridge نشان دادند که کارآیی سیناپسی و تحریک‌پذیری غشاء که برای تشکیل حافظه لازم و حیاتی است، با فقدان خواب دستخوش تغییر می‌شود [۲۴]. یافته‌های مطالعات نشان داده‌اند که محرومیت از خواب قبل و بعد از یادگیری، یادگیری و حافظه فضایی را دچار اختلال می‌کند. همچنین محققین اثبات کردند که محرومیت از خواب حیوان در آزمایشگاه، اختلالاتی در انجام چندین مدل رفتاری مربوط به حافظه ایجاد می‌کند [۶۰-۵۸، ۳۲، ۲۹، ۲۸]. همچنین نشان داده شده است که محرومیت از خواب علاوه بر اینکه نقص رفتاری شدیدی را ایجاد می‌کند، تحریک‌پذیری غشایی و سیناپسی را در نورون‌های هرمی CA1 هیپوکمپ، به شدت کاهش داده و مانع از تولید LTP سیناپسی می‌شود. آن‌ها معتقد بودند که پلاستیسیته سیناپسی همان‌طور که اساس تشکیل حافظه است، می‌تواند یک مکانیسم پاسخ‌گو جهت اختلالات شناختی القاء شده با محرومیت از خواب هم باشد [۶۲-۶۱، ۴۸، ۳۱]. همچنین اثرات منفی محرومیت از خواب در شکل‌پذیری سیناپسی در نتیجه تغییر در مولکول‌های سیگنالینگ و گیرنده‌هایی

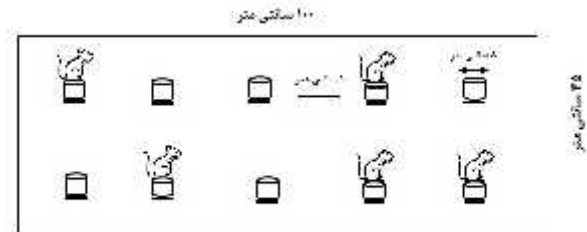
در پلاستیسیته سیناپسی ایجاد می‌کنند [۲۴]. در موش‌های صحرایی هر دو فاز LTP، ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از محرومیت از خواب مختل می‌شود [۶۳، ۶۹-۷۰، ۲۷-۲۶]. بر اساس برخی تحقیقات، در طول مدت القاء LTP در CA1، بیان CaMK II (Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II) فسفریله و BDNF بعد از ۲۴ ساعت محرومیت از خواب کاهش یافته در صورتی که سطح کلسی نورین که CaMKII را دفسفریله می‌کند، افزایش می‌یابد. پس می‌توان نتیجه‌گیری کرد که اختلال پلاستیسیته سیناپسی در هیپوکامپ ممکن است در نتیجه عدم تعادل بین کلسی نورین، CaMKII فسفریله، CREB فسفریله و BDNF ایجاد شود [۷۲-۷۱، ۶۹].

نقش محرومیت از خواب و هورمون‌های جنسی در

#### اعمال شناختی

۱- اثر هورمون‌های جنسی بر خواب و محرومیت از

آن: اهمیت بیولوژیکی خواب کافی زمانی آشکار می‌شود که فرد دچار اختلالات فیزیولوژیکی و سایکولوژیکی در ارتباط با محرومیت از خواب شود. زنان بیشتر از مردان اختلالات خواب را تجربه می‌کنند و بیشتر این اختلالات در ارتباط با سیکل جنسی اتفاق می‌افتد. به خاطر اینکه زنان تغییرات هورمونی زیادی را در طول مدت سیکل جنسی به‌خصوص در دوران بلوغ، چرخه قاعدگی، حاملگی و یائسگی تجربه می‌کنند. اینگونه فرض می‌شود که مکانیسم‌های کنترلی خواب نرمال در زنان ممکن است بوسیله استروئیدهای جنسی موجود در گردش خون تحت تأثیر قرار بگیرد [۷۴-۷۳]. هورمون‌های جنسی (تستوسترون در مردان و استروژن‌ها و پروژستین‌ها در زنان) در تعدیل رفتارهای در ارتباط با خواب نقش دارد. مطالعه کوهورت در مردان ۶۵ سال و بالاتر نشان داده



شکل ۲- تکنیک سکوی چندگانه برای القاء محرومیت از خواب

نتایج تحقیقات حاکی از آن است که محرومیت از خواب REM قبل از یادگیری، اکتساب حافظه و بعد از یادگیری، تشکیل حافظه را مختل می‌کند. مخصوصاً محرومیت از خواب اثرات منفی در یادگیری و حافظه وابسته به هیپوکامپ دارد، چون هیپوکامپ نقش مرکزی در دریافت و پردازش حافظه در سه مرحله: کسب، تثبیت و فراخوانی دارد.

پردازش حافظه نیازمند تغییرات شیمیایی در سطح سیناپسی می‌باشد که می‌تواند به صورت تجربی به‌وسیله القاء LTP تولید شود [۶۸، ۸]. شواهد، دو فاز جداگانه را برای تقویت طولانی مدت در هیپوکامپ نشان می‌دهند که عبارتند از: فاز زودرس LTP (Early LTP) وابسته به کیناز و همچنین فرم تأخیری آن (Late LTP) وابسته به سنتز پروتئین. این دو به ترتیب آنالوگ‌های حافظه کوتاه مدت و طولانی مدت در نظر گرفته می‌شود. آزاد شدن نوروترانسمیتر پیش سیناپسی و ورود یون کلسیم توالی سیگنال‌های پس سیناپسی را شروع کرده، که در واقع بر گیرنده‌های گلوتاماتی AMPA و NMDA که برای القاء LTP حیاتی هستند، اثر می‌گذارد. اگر فعالیت در نورون پس سیناپسی کافی باشد توالی سیگنال‌ها به هسته می‌تواند تغییرات طولانی مدت را از لحاظ عملی و ساختاری در سیناپس‌های فعال ایجاد کند. در نتیجه پروتئین کینازهای مختلف فعال شده و تغییرات مداوم را

۲- اثر هورمون جنسی بر حافظه و یادگیری: مطالعات رفتاری، الکتروفیزیولوژی و مولکولی نشان داده است که حیوانات فاقد تخمدان نسبت به اختلالات شناختی ناشی از محرومیت از خواب حساس تر هستند [۸۰]. همچنین درمان با استروژن صناعی در خانم‌های یائسه خواب REM را افزایش داده و کیفیت خواب را بهبود می‌بخشد [۸۱]. نتایج ذکر شده در مطالعات حیوانی هم نشان داده است که موش‌های فاقد تخمدان، خواب REM کمتری را از خودشان نشان می‌دهند [۸۲]. کاهش تستوسترون در جنس نر کیفیت خواب را تحت تأثیر قرار داده و فرد را مستعد محرومیت از خواب می‌کند. سطح تستوسترون دارای تغییرات دوره‌ای می‌باشد که پیک آن در طول مدت خواب می‌باشد. جنسیت بر سیکل خواب و بیداری، خواب REM و NREM اثر می‌گذارد و احتمالاً هورمون‌های جنسی که گیرنده‌های آن‌ها در سیستم عصبی مرکزی وجود دارند، مسئول تفاوت در الگوی خواب هر دو جنس می‌باشند [۳۷]. از طرف دیگر هورمون‌های جنسی خصوصاً استروژن اثر قدرتمندی در حافظه و شناخت داشته و باعث تقویت انتقال سیناپسی گلوتاماتی و تعدیل گیرنده‌های آن به‌خصوص زیر واحد NR2B، القاء LTP و افزایش گیرنده‌های AMPA شده و تشکیل حافظه را تسهیل می‌کند [۸۳، ۳۶]. مطالعات متعددی هم نقش استروژن را در ساختار و عملکرد هیپوکمپ و فرآیندهای شناختی وابسته به آن بررسی کرده‌اند. به‌عنوان مثال استروژن در هیپوکمپ موش‌های ماده باعث افزایش تراکم خارهای دندریتی شده و بهبود حافظه را پیش می‌برد [۸۴]. همچنین پاسخ نورون‌های CA1 به تحریک شافر کولترال، سطوح BDNF و تحریک‌پذیری هیپوکمپ در موش‌های ماده در طول مدت سیکل جنسی تغییر می‌کند، در این

است که سطح پایین تستوسترون با کاهش کارایی خواب، افزایش بیداری شبانه و کاهش زمان SWS ارتباط دارد [۷۵] در صورتی‌که نتایج مطالعه دیگر حاکی از آن است که تستوسترون باعث تشدید آپنه در خواب می‌شود [۷۶]. اگر چه ساختار پایه ای خواب تفاوت معنی‌داری را در خانم‌ها و آقایان نشان نمی‌دهد [۷۷] اما ثبت EEG در طول سیکل جنسی در خانم‌ها نشان دهنده افزایش فعالیت مغزی و کاهش تأخیر ورود به مرحله ۳ خواب با امواج آهسته در طول مدت فاز لوتال می‌باشد. خواب REM هم در طول مدت سیکل جنسی تغییر می‌یابد. خصوصاً در فاز لوتال طول مدت خواب REM کاهش می‌یابد. نتایج این یافته‌ها نشان می‌دهد که سطوح استروژن و پروژسترون ممکن است نقش مهمی را در تنظیم خواب داشته باشد [۷۸]. نقش هورمون‌های جنسی زنانه در تنظیم خواب در خانم‌های یائسه خودش را بهتر نشان می‌دهد که در این افراد سطوح استروژن موجود در گردش خون پایین‌تر بوده و این خانم‌ها اختلالات خواب بیشتری را از خودشان نشان می‌دهند. یک مطالعه در زنان میانسال با و بدون اختلالات خواب گزارش کرده است که هر دو گروه از زنان در طول فاز لوتال در مقایسه با مرحله فولیکولار میزان بیداری، تحریک‌پذیری در خواب و کاهش SWS بیشتری را نشان می‌دهند. همچنین در هر دو گروه دوک‌های خواب در فاز لوتال در مقایسه با مرحله فولیکولار افزایش مشخصی را در تعداد، طول مدت و فرکانس بالاتر از ۱۷-۱۴ هرتز را نشان می‌دهند [۷۹]. به طور کلی در مورد اثرات استروئیدهای جنسی بر خواب در هر دو جنس اختلاف نظر وجود دارد زیرا مکانیسم‌هایی که نحوه تأثیر استروئیدهای جنسی بر سیکل خواب را نشان می‌دهد، به طور کامل اثبات نشده است.



مکانیسم‌های سلولی آن و همچنین به‌عنوان یک فاکتور محافظت‌کننده نورونی (Neuroprotective) در برابر انواع آسیب‌ها اثبات کرده‌اند [۸۷، ۸۸]. مطالعات زیادی BDNF را به‌عنوان یک میانجی بالقوه اثرات استروژن در مغز مطرح می‌کنند. مشخص شده است که یک عامل پاسخگوی حساس به استروژن (ERE) در ژن BDNF وجود دارد که به‌واسطه آن استروژن بیان BDNF را تنظیم می‌کند. مطابق با این فرضیه برداشت تخمدان در موش‌های ماده بیان BDNF را در هیپوکمپ آن‌ها کاهش داده در صورتی که تجویز استروژن آنرا به حد نرمال بازگردانده است [۸۴]. در صورتی که در چندین مطالعه اثرات متفاوت مداخلات تجربی بر پاسخ‌های دو جنس نر و ماده گزارش شده است. به‌عنوان مثال استرس بی‌حرکی در موش‌های نر چند مدل حافظه فضایی وابسته به هیپوکمپ را شدیداً تخریب کرده در صورتی که در موش‌های ماده باعث تقویت چنین حافظه‌هایی شده است. همچنین مطالعات دیگر نشان داده است که در اثر محرومیت از خواب REM (۷۲ ساعت) یادگیری فضایی، حافظه کوتاه مدت، طولانی مدت، شکل‌پذیری سیناپسی در موش‌های ماده سالم و فاقد تخمدان در مقایسه با موش‌های نر کاهش می‌یابد که یافته‌های این مطالعه نشان دهنده آسیب‌پذیر بودن موش‌های ماده نسبت به اثرات محرومیت از خواب REM در مقایسه با موش‌های نر می‌باشد [۲۹-۳۱، ۸۰] که کاهش میزان پروتئین و بیان mRNA BDNF احتمالاً باعث افزایش حساسیت موش‌های محروم از خواب نسبت به موش‌های سالم می‌شود [۳۰]. مطالعات دیگر عملکرد بهتر حیوانات نر را نسبت به ماده در انواع مختلف حافظه‌های وابسته به هیپوکمپ گزارش کرده‌اند [۸۰، ۸۴]. در مطالعه ای دیگر

مطالعه حداکثر پاسخ‌های تحریکی نرون‌های CA1 و CA3 به تحریک کولترال‌های شافر و هیلار در فازهای پرواستروس و استروس که غلظت استروژن حداکثر است مشاهده شده در صورتی که در فاز مت استروس که غلظت استروژن افت می‌کند از شدت پاسخ‌های نرون‌های CA1 و CA3 نیز کاسته شده است. جالب اینکه میزان BDNF نیز در فاز پرواستروس و استروس در مقایسه با مت استروس و موش‌های ماده فاقد تخمدان و موش‌های نر به‌طور چشمگیری بالاتر بوده است. لذا به‌نظر می‌رسد که تغییرات تحریک‌پذیری نرون‌های هیپوکمپ قبل از تخمک‌گذاری عمدتاً ناشی از افزایش BDNF بدنبال افزایش استروژن باشد [۸۵]. علاوه بر آن نوروژنیزس در هیپوکمپ به دنبال افزایش استروژن و BDNF افزایش می‌یابد [۸۳].

نوروتروفین‌ها، از جمله BDNF باعث نوروژنیزس و سیناپتوژنیزس شده و نقش اساسی در پلاستیسیته سیناپسی و حافظه فضایی دارد که در این فرآیند BDNF به صورت پیش سیناپسی باعث افزایش گلوتامات و در ناحیه پس سیناپسی باعث افزایش زیرواحدهای گیرنده NMDA در هیپوکمپ شده و پلاستیسیته سیناپسی را افزایش می‌دهد و BDNF اثرات خودش را بر حافظه، یادگیری و LTP از طریق فعال شدن گیرنده TrkB در هیپوکمپ اعمال می‌کند. BDNF و گیرنده آن با تراکم بالا در نواحی مختلف هیپوکمپ توزیع یافته‌اند. وزیکول‌های حاوی BDNF و گیرنده‌های TrkB هم در ترمینال‌های نرون پیش‌سیناپسی و هم دندریت‌های نرون پس‌سیناپسی گلوتامینرژیک وجود دارند [۱۸، ۸۶]. مطالعات ژنتیکی و فارماکولوژیکی متعددی نقش BDNF را در تسهیل حافظه و پلاستیسیته سیناپسی و

حافظه، ساختار و سازمان‌بندی و تحریک‌پذیری هیپوکمپ و اثرات هورمون‌های جنسی بر فرآیندهای شناختی و وجود مشکلات خواب در زنان خصوصاً افراد مسن و یائسه لازم و ضروری است که مطالعات بیشتری در این زمینه انجام شود.

### نتیجه‌گیری

خواب برای تکامل و بقاء مغز لازم و ضروری بوده و ظرفیت مغز را برای اعمال شناختی افزایش می‌دهد. بعد از یادگیری، خواب باعث تثبیت حافظه‌های کد شده جدید در طول مدت بیداری می‌شود. خواب ناکافی در جوامع مدرن و مشاغل خاص شایع بوده و این محرومیت از خواب باعث اختلال در اعمال شناختی می‌شود. شیوع مشکلات خواب در بزرگسالان بخصوص در خانم‌ها با افزایش سن افزایش یافته و باعث اختلالات شدید مثل اختلالات شناختی و مشکلاتی در کیفیت زندگی می‌شود. همچنین هورمون‌های جنسی بر ساختار مغز، رفتار، یادگیری و حافظه در هر دو جنس تأثیر می‌گذارد. از دست دادن عملکرد هورمونی با اختلالات خواب همراه است و یادگیری و حافظه به ویژه در زنان کاهش می‌یابد. می‌توان نتیجه‌گیری کرد که هورمون‌های تخمدان ممکن است فاکتور محافظتی مهمی در برابر اختلال یادگیری و حافظه در افراد محروم از خواب باشد.

### تشکر و قدردانی

بدینوسیله از همکاران محترم گروه فیزیولوژی و از نظرات سازنده داوران محترمی که موجبات ارتقاء سطح مقاله را فراهم آورده‌اند، تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

عملکرد بهتر موش‌های نر نسبت به موش‌های ماده در ترس شرطی شده پاولفی و همچنین شدت بیشتر LTP در ناحیه شکنج دندانهای هیپوکمپ موش‌های نر نسبت به ماده نشان داده شده است [۳۴].

### ۳- اثرات اختلال خواب در افراد مسن: با افزایش سن

اختلال معنی‌داری در ساختار و الگوی نرمال خواب، خواب آلودگی در طول روز و بیدار شدن متوالی از خواب در طی شب ایجاد می‌شود و درصد خواب REM کاهش می‌یابد. شیوع میزان بی‌خوابی در افراد مسن ۶۵ سال و بالاتر از آن بین ۱۲-۳۰٪ می‌باشد و این اختلال خواب باعث اختلال در عملکرد روزانه و کیفیت زندگی می‌شود. و اختلال در الگوی خواب در حیوانات مسن باعث کاهش اعمال مغزی شامل پاسخ به تحریک، کیفیت خواب، حافظه و اعمال شناختی می‌شود [۹۱-۸۹]. خواب و حافظه در اثر فرآیندهای پیری مغز مانند آتروفی ماده سفید و سیاه، تخریب سیناپسی، کاهش جریان خون و تغییرات نوروشیمیایی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. مطالعات زیادی نشان دهنده ارتباط اختلالات خواب در طول شب و عملکرد شناختی در افراد پیر، بیماران آلزایمری و زنان یائسه می‌باشد که در نتیجه افزایش تعداد این افراد در جوامع امروزی، مداخله‌ای که بتواند کیفیت خواب را تصحیح کند مورد نیاز است [۹۰].

در انتها و بر اساس یافته‌های حاصل از این پژوهش پیشنهاد می‌شود:

با توجه به اثرات عمیق و ثابت شده خواب بر یادگیری و تثبیت حافظه و همچنین تفاوت‌های جنسی در مواردی مثل: الگوهای پایه‌ی خواب، توانایی‌های یادگیری و

## References

- [1] Walker MP, Stickgold R. Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron* 2004; 44(1): 121-33.
- [2] Luyster F, Strollo P, Zee P, Walsh J. Sleep: a health imperative. *Sleep* 2012; 35(6): 727.
- [3] Moudi S, Saleh Ahangar M, Hosseini S, Khafri S. Prevalence of sleep disorders among medical students of Babol University of Medical Sciences, Iran. 2013; *J Babol Univ Med Sci* 2014; 16(8): 69-74.
- [4] van Enkhuizen J, Acheson D, Risbrough V, Drummond S, Geyer MA, Young JW. Sleep deprivation impairs performance in the 5-choice continuous performance test: similarities between humans and mice. *Behav Brain Res* 2014; 261: 40-8.
- [5] Silva RH, Kameda SR, Carvalho RC, Takatsu-Coleman AL, Niigaki ST, Abílio VC, et al. Anxiogenic effect of sleep deprivation in the elevated plus-maze test in mice. *Psychopharmacology* 2004; 176(2): 115-22.
- [6] Vollert C, Zagaar M, Hovatta I, Taneja M, Vu A, Dao A, et al. Exercise prevents sleep deprivation-associated anxiety-like behavior in rats: Potential role of oxidative stress mechanisms. *Behav Brain Res* 2011; 224(2): 233-40.
- [7] Hakimeh S, Vahid S. Effects of exercise and/or sleep deprivation on anxiety—Like behavior and body weight of female rats. *Asian J Psychiatr* 2017; 28: 26-7.
- [8] Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11(2): 114.
- [9] Datta S. Sleep: Learning and Memory. In: Koob GF, Moal ML, Thompson RF, editors. *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience*. Oxford: Academic Press; 2010; 218-26.
- [10] Maquet P. The role of sleep in learning and memory. *Science* 2001; 294(5544): 1048-52.
- [11] Penev PD. Sleep deprivation and energy metabolism: to sleep, perchance to eat? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2007; 14(5): 374-81.
- [12] Curcio G, Ferrara M, De Gennaro L. Sleep loss, learning capacity and academic performance. *Sleep Med Rev* 2006; 10(5): 323-37.
- [13] Lieberman HR, Tharion WJ, Shukitt-Hale B, Speckman KL, Tulley R. Effects of caffeine, sleep loss, and stress on cognitive performance and mood during US Navy SEAL training. *Psychopharmacology* 2002; 164(3): 250-61.
- [14] Scott JP, McNaughton LR, Polman RC. Effects of sleep deprivation and exercise on cognitive, motor performance and mood. *Physiol Behav* 2006; 87(2): 396-408.
- [15] Tartar JL, Ward CP, McKenna JT, Thakkar M, Arrigoni E, McCarley RW, et al. Hippocampal

- synaptic plasticity and spatial learning are impaired in a rat model of sleep fragmentation. *Eur J Neurosci* 2006; 23(10): 2739-48.
- [16] Vecsey CG, Baillie GS, Jaganath D, Havekes R, Daniels A, Wimmer M, et al. Sleep deprivation impairs cAMP signalling in the hippocampus. *Nature* 2009; 461(7267): 1122-5.
- [17] Fernandes-Santos L, Patti CL, Zanin KA, Fernandes HA, Tufik S, Andersen ML, et al. Sleep deprivation impairs emotional memory retrieval in mice: influence of sex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 38(2): 216-22.
- [18] Hagewoud R, Havekes R, Novati A, Keijsers JN, VAN DER Z, Meerlo P. Sleep deprivation impairs spatial working memory and reduces hippocampal AMPA receptor phosphorylation. *J Sleep Res* 2010; 19(2): 280-8.
- [19] Silva R, Abilio V, Takatsu A, Kameda S, Grassl C, Chehin A, et al. Role of hippocampal oxidative stress in memory deficits induced by sleep deprivation in mice. *Neuropharmacology* 2004; 46(6): 895-903.
- [20] Campbell I, Guinan M, Horowitz J. Sleep deprivation impairs long-term potentiation in rat hippocampal slices. *J Neurophysiol* 2002; 88(2): 1073-6.
- [21] Fu J, Li P, Ouyang X, Gu C, Song Z, Gao J, et al. Rapid eye movement sleep deprivation selectively impairs recall of fear extinction in hippocampus-independent tasks in rats. *Neuroscience* 2007; 144(4): 1186-92.
- [22] Kim EY, Mahmoud GS, Grover LM. REM sleep deprivation inhibits LTP in vivo in area CA1 of rat hippocampus. *Neurosci Lett* 2005; 388(3): 163-7.
- [23] Havekes R, Abel T. The tired hippocampus: the molecular impact of sleep deprivation on hippocampal function. *Curr Opin Neurobiol* 2017; 44: 13-9.
- [24] Bliss TVP, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361(6407): 31-9.
- [25] Tartar JL, McKenna JT, Ward CP, McCarley RW, Strecker RE, Brown RE. Sleep fragmentation reduces hippocampal CA1 pyramidal cell excitability and response to adenosine. *Neurosci Lett* 2010; 469(1): 1-5.
- [26] Zagaar M, Alhaider I, Dao A, Levine A, Alkarawi A, Alzubaidy M, et al. The beneficial effects of regular exercise on cognition in REM sleep deprivation: behavioral, electrophysiological and molecular evidence. *Neurobiol Dis* 2012; 45(3): 1153-62.
- [27] Zagaar M, Dao A, Levine A, Alhaider I, Alkadhi K. Regular exercise prevents sleep deprivation associated impairment of long-term memory and synaptic plasticity in the CA1 area of the hippocampus. *Sleep* 2013; 36(5): 751-61.
- [28] Hajali V, Sheibani V, Mahani SE, Hajializadeh Z, Shabani M, Aliabadi HP, et al. Ovariectomy

- does not exacerbate the negative effects of sleep deprivation on synaptic plasticity in rats. *Physiol Behav* 2015; 144: 73-81.
- [29] Saadati H, Esmaeili-Mahani S, Esmailpour K, Nazeri M, Mazhari S, Sheibani V. Exercise improves learning and memory impairments in sleep deprived female rats. *Physiol Behav* 2015; 138: 285-91.
- [30] Saadati H, Sheibani V, Esmaeili-Mahani S, Darvishzadeh-Mahani F, Mazhari S. Prior regular exercise reverses the decreased effects of sleep deprivation on brain-derived neurotrophic factor levels in the hippocampus of ovariectomized female rats. *Regul Pept* 2014; 194: 11-5.
- [31] Saadati H, Sheibani V, Esmaeili-Mahani S, Hajali V, Mazhari S. Prior regular exercise prevents synaptic plasticity impairment in sleep deprived female rats. *Brain Res Bull* 2014; 108: 100-5.
- [32] Salari M, Sheibani V, Saadati H, Pourrahimi A, Esmaeelpour K, Khodamoradi M. The compensatory effect of regular exercise on long-term memory impairment in sleep deprived female rats. *Behav Processes* 2015; 119: 50-7.
- [33] Baker F. Sex Differences in Sleep. In: Kushida CA, editor. *Encyclopedia of Sleep*. Waltham: Academic Press; 2013; 104-7.
- [34] Maren S, De Oca B, Fanselow MS. Sex differences in hippocampal long-term potentiation (LTP) and Pavlovian fear conditioning in rats: positive correlation between LTP and contextual learning. *Brain Res* 1994; 661(1-2): 25-34.
- [35] Paul KN, Dugovic C, Turek FW, Laposky AD. Diurnal sex differences in the sleep-wake cycle of mice are dependent on gonadal function. *Sleep* 2006; 29(9): 1211.
- [36] Kramár EA, Babayan AH, Gall CM, Lynch G. Estrogen promotes learning-related plasticity by modifying the synaptic cytoskeleton. *Neuroscience* 2013; 239: 3-16.
- [37] Manber R, Armitage R. Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep* 1999; 22(5): 540-1.
- [38] Wise PM. Estrogens and neuroprotection. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(6): 229-30.
- [39] Wise PM, Dubal DB, Wilson ME, Rau SW, Böttner M, Rosewell KL. Estradiol is a protective factor in the adult and aging brain: understanding of mechanisms derived from in vivo and in vitro studies. *Brain Res Rev* 2001; 37(1-3): 313-319.
- [40] Dijk D-J, Lockley SW. Invited Review: Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. *J Appl Physiol* 2002; 92(2): 852-62.
- [41] Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J Biol Rhythms* 2006; 21(6): 482-93.
- [42] Siegel JM. Phylogeny and the function of REM sleep. *Behav Brain Res* 1995; 69(1-2): 29-34.

- [43] Shaffery JP, Sinton CM, Bissette G, Roffwarg HP, Marks GA. Rapid eye movement sleep deprivation modifies expression of long-term potentiation in visual cortex of immature rats. *Neuroscience*. 2002; 110(3): 431-43.
- [44] Frank MG, Heller HC. The ontogeny of mammalian sleep: a reappraisal of alternative hypotheses. *J Sleep Res* 2003; 12(1): 25-34.
- [45] Morrissey MJ, Duntley S, Anch A, Nonneman R. Active sleep and its role in the prevention of apoptosis in the developing brain. *Med Hypotheses* 2004; 62(6): 876-9.
- [46] Rauchs G, Desgranges B, Foret J, Eustache F. The relationships between memory systems and sleep stages. *J Sleep Res* 2005; 14(2): 123-40.
- [47] Ficca G, Salzarulo P. What in sleep is for memory. *Sleep Med* 2004; 5(3): 225-30.
- [48] Raven F, Van der Zee EA, Meerlo P, Havekes R. The role of sleep in regulating structural plasticity and synaptic strength: Implications for memory and cognitive function. *Sleep Med Rev* 2018; 39: 3-11.
- [49] Smith C. Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Med Rev*. 2001; 5(6): 491-506.
- [50] Smith C. Sleep states and learning: a review of the animal literature. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9(2): 157-68.
- [51] Smith C, Kelly G. Paradoxical sleep deprivation applied two days after end of training retards learning. *Physiol Behav* 1988; 43(2): 213-6.
- [52] Hornung OP, Regen F, Danker-Hopfe H, Schredl M, Heuser I. The relationship between REM sleep and memory consolidation in old age and effects of cholinergic medication. *Biol Psychiatry* 2007; 61(6): 750-757
- [53] Jones BE. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26(11): 578-86.
- [54] Solms M. Dreaming and REM sleep are controlled by different brain mechanisms. *Behav Brain Sci* 2000; 23(6): 843-850.
- [55] Majumdar S, Mallick B. Increased levels of tyrosine hydroxylase and glutamic acid decarboxylase in locus coeruleus neurons after rapid eye movement sleep deprivation in rats. *Neurosci Lett* 2003; 338(3): 193-6.
- [56] Takahashi K, Kayama Y, Lin J, Sakai K. Locus coeruleus neuronal activity during the sleep-waking cycle in mice. *Neuroscience* 2010; 169(3): 1115-26.
- [57] Esmailpour K, Sheibani V, Saadati H. Caffeine improved spatial learning and memory deficit in sleep deprived female rat. *Physiol Pharmacol* 2015; 19(2): 121-9.
- [58] Smith C. Sleep states, memory processes and synaptic plasticity. *Behav Brain Res* 1996; 78(1): 49-56.

- [59] Hajali V, Sheibani V, Ghazvini H, Ghadiri T, Valizadeh T, Saadati H, et al. Effect of castration on the susceptibility of male rats to the sleep deprivation-induced impairment of behavioral and synaptic plasticity. *Neurobiol Learn Mem* 2015; 123: 140-8.
- [60] Saadati H. A Review of Protective Effects of Exercise on Cognitive Impairments Induced by Sleep Deprivation in Female Rats. *Arch Neurosci* 2017; 4(3).
- [61] McDermott CM, Hardy MN, Bazan NG, Magee JC. Sleep deprivation-induced alterations in excitatory synaptic transmission in the CA1 region of the rat hippocampus. *J Physiol* 2006; 570(Pt 3): 553-65.
- [62] Vecsey CG, Huang T, Abel T. Sleep deprivation impairs synaptic tagging in mouse hippocampal slices. *Neurobiol Learn Mem.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.03.016>.
- [63] Alhaider IA, Aleisa AM, Tran TT, Alkadhi KA. Sleep deprivation prevents stimulation-induced increases of levels of P-CREB and BDNF: protection by caffeine. *Mol Cell Neurosci* 2011; 46(4): 742-51.
- [64] Alkadhi KA, Alhaider IA. Caffeine and REM sleep deprivation: Effect on basal levels of signaling molecules in area CA<sub>1</sub>. *Mol Cell Neurosci* 2016; 71: 125-31.
- [65] Chen C, Hardy M, Zhang J, LaHoste GJ, Bazan NG. Altered NMDA receptor trafficking contributes to sleep deprivation-induced hippocampal synaptic and cognitive impairments. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 340(2): 435-40.
- [66] Lopez J, Roffwarg H, Dreher A, Bissette G, Karolewicz B, Shaffery J. Rapid eye movement sleep deprivation decreases long-term potentiation stability and affects some glutamatergic signaling proteins during hippocampal development. *Neuroscience* 2008; 153(1): 44-53.
- [67] Machado RB, Hipólido DC, Benedito-Silva AA, Tufik S. Sleep deprivation induced by the modified multiple platform technique: quantification of sleep loss and recovery. *Brain Res* 2004; 1004(1-2): 45-51
- [68] Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron* 2014; 81(1): 12-34.
- [69] Alhaider IA, Aleisa AM, Tran TT, Alkadhi KA. Caffeine prevents sleep loss induced deficits in long term potentiation and related signaling molecules in the dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 2010; 31(8): 1368-76.
- [70] Alhaider IA, Aleisa AM, Tran TT, Alzoubi KH, Alkadhi KA. Chronic caffeine treatment prevents sleep deprivation-induced impairment of cognitive function and synaptic plasticity. *Sleep* 2010; 33(4): 437-44.
- [71] Zhang L, Zhang H-Q, Liang X-Y, Zhang H-F, Zhang T, Liu F-E. Melatonin ameliorates cognitive impairment induced by sleep deprivation

- in rats: role of oxidative stress, BDNF and CaMKII. *Behav Brain Res* 2013; 256: 72-81.
- [72] Gerges N, Alzoubi K, Alkadhi K. Role of phosphorylated CaMKII and calcineurin in the differential effect of hypothyroidism on LTP of CA1 and dentate gyrus. *Hippocampus* 2005; 15(4): 480-490
- [73] Dzaja A, Arber S, Hislop J, Kerkhofs M, Kopp C, Pollmächer T, et al. Women's sleep in health and disease. *J Psychiatry Res* 2005; 39(1): 55-76.
- [74] Moline ML, Broch L, Zak R. Sleep in women across the life cycle from adulthood through menopause. *Med Clin North Am* 2004; 88(3): 705-36.
- [75] Barrett-Connor E, Dam T-T, Stone K, Harrison SL, Redline S, Orwoll E, et al. The association of testosterone levels with overall sleep quality, sleep architecture, and sleep-disordered breathing. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(7): 2602-9.
- [76] Matsumoto A, Sandblom R, Schoene R, LEE KA, GIBLIN EC, Pierson D, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnoea, respiratory drives, and sleep. *Clin Endocrinol* 1985; 22(6): 713-21.
- [77] Baker FC, Driver HS. Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle. *Sleep med* 2007; 8(6): 613-22.
- [78] Driver HS, Werth E, Dijk D-J, Borbély AA. The menstrual cycle effects on sleep. *Sleep Med Clin* 2008; 3(1):1-11.
- [79] De Zambotti M, Nicholas CL, Colrain IM, Trinder JA, Baker FC. Autonomic regulation across phases of the menstrual cycle and sleep stages in women with premenstrual syndrome and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38(11): 2618-27.
- [80] Hajali V, Sheibani V, Esmaeili-Mahani S, Shabani M. Female rats are more susceptible to the deleterious effects of paradoxical sleep deprivation on cognitive performance. *Behav Brain Res* 2012; 228(2): 311-318.
- [81] Polo-Kantola P, Erkkola R, Helenius H, Irjala K, Polo O. When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(5): 1002-9.
- [82] Fang J, Fishbein W. Sex differences in paradoxical sleep: influences of estrus cycle and ovariectomy. *Brain res* 1996; 734(1-2): 275-85.
- [83] Scharfman HE, MacLusky NJ. Similarities between actions of estrogen and BDNF in the hippocampus: coincidence or clue? *Trends neurosci* 2005; 28(2): 79-85.
- [84] Luine V, Frankfurt M. Interactions between estradiol, BDNF and dendritic spines in promoting memory. *Neuroscience* 2013; 239: 34-45.
- [85] Scharfman HE, Mercurio TC, Goodman JH, Wilson MA, MacLusky NJ. Hippocampal excitability increases during the estrous cycle in the rat: a potential role for brain-derived neurotrophic factor. *J neurosci* 2003; 23(37): 11641-52.



- [86] Vasuta C, Caunt C, James R, Samadi S, Schibuk E, Kannangara T, et al. Effects of exercise on NMDA receptor subunit contributions to bidirectional synaptic plasticity in the mouse dentate gyrus. *Hippocampus* 2007; 17(12): 1201-8.
- [87] Green PS, Simpkins JW. Neuroprotective effects of estrogens: potential mechanisms of action. *Int J Dev Neurosci* 2005; 15(4): 480-490
- [88] Dubal DB, Zhu H, Yu J, Rau SW, Shughrue PJ, Merchenthaler I, et al. Estrogen receptor  $\alpha$ , not  $\beta$ , is a critical link in estradiol-mediated protection against brain injury. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98(4): 1952-1957
- [89] Dresler M, Sandberg A, Ohla K, Bublitz C, Trenado C, Mroczko-W sowicz A, et al. Non-pharmacological cognitive enhancement. *Neuropharmacology* 2013; 64: 529-43.
- [90] Hornung OP, Danker-Hopfe H, Heuser I. Age-related changes in sleep and memory: commonalities and interrelationships. *Exp Gerontol* 2005; 40(4): 279-85.
- [91] MacLeod S, Musich S, Kraemer S, Wicker E. Practical non-pharmacological intervention approaches for sleep problems among older adults. *Geriatr Nurs*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2018.02.002>.

## A Review of the Effects of Sleep Deprivation on Learning and Memory: the Role of Sex Hormones

**H. Saadati<sup>1</sup>, V. Sheibani<sup>2</sup>, S. Refahi<sup>3</sup>, Z. Mashhadi<sup>4</sup>**

Received: 03/02/2018 Sent for Revision: 05/03/2018 Received Revised Manuscript: 24/04/2018 Accepted: 03/04/2018

**Background and Objectives:** Studies have indicated that sleep is essential for the development and survival of the brain and increases the brain's capacity for cognitive functions, and sleep loss disrupts cognitive performance. The present review study aimed to investigate the effects of sleep deprivation on learning and memory with an emphasis on the role of sex hormones.

**Materials and Methods:** In order to investigate this topic, the articles were searched for in the following databases: PubMed, Scopus Database, Science Direct and Google Scholar. The words used while searching were "sleep deprivation, sleep, learning and memory, sex hormones, synaptic plasticity, and cognitive functions" that finally, ninety one references on these topics were reviewed.

**Results:** Researches have shown that sleep deprivation can disrupt learning and memory long-term potentiation (LTP), gene expression, and the rate of proteins in the hippocampus that are important in learning, memory and synaptic plasticity. Studies have shown that cognitive performances such as memory and learning and also different aspects of sleep, including quality and pattern, are different in sexes. A Change in sleep pattern is often associated with hormonal factors, especially sex hormones.

**Conclusion:** Therefore, sex hormones affect the structure of the brain, behavior, learning, and memory in both sexes. The loss of hormonal function is associated with sleep disorders, and reduces learning and memory, especially in female subjects. It can be concluded that ovarian hormones might play a protective role against the deterioration in learning and memory in women with sleep loss.

**Key words:** Sleep, Sleep deprivation, Learning and memory, Cognitive functions, Sex hormones

**Funding:** This research hasn't been funded.

**Conflict of interest:** None declared.

**How to cite this article:** Saadati H, Sheibani V, Refahi S, Mashhadi Z. A Review of the Effects of Sleep Deprivation on Learning and Memory: the Role of Sex Hormones. *Univ Med Sci* 2018; 17 (4): 359-76. [Farsi]

<sup>1</sup> - Assistant Professor of Neuroscience , Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran , ORCID: 0000-0001-8957-9132

(Corresponding Author) Tel: (045) 33518939, Fax: (045) 33518939, E-mail: h.saadati@arums.ac.ir

<sup>2</sup> - Professor of Physiology , Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran, ORCID: 0000-0002-0281-5823

<sup>3</sup> - Assistant Professor of Medical Physics, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran, ORCID: 0000-0002-7973-647X

<sup>4</sup> - Student of General Practitioner, Faculty of Medicine. Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran