



Effects of exercise on spatial memory deficits induced by nucleus basalis magnocellularis lesions

Reihaneh Hoveida^{1*}, Hojjatallah Alaei², Shahrbanoo Oryan¹, Gholam Reza Ghavipankeh²

*1. Department of Biology, Faculty of Science, Islamic Azad University,
Science and Research Branch, Tehran, Iran*

2. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Received: 22 Nov 2009

Accepted: 16 Jun 2009

Abstract

Introduction: Previous studies have shown that exercise enhances cognitive and functional capacities in patients with Alzheimer's disease (AD). In this study, we investigated the effect of long-term (60 days) and short-term (10 days) exercise on the spatial memory deficits in an animal model of AD.

Methods: Fifty male rats were divided into 5 groups; 1) intact, 2) sham, 3) sham-Alzheimer 4) Alzheimer-short term exercise and 5) Alzheimer-long term exercise. For spatial task evaluation, all groups were tested 5 days in a repeated-acquisition Morris water maze (MWM) tank task, and then tested in a probe trial, in which no escape platform was present, 1 week and 1 month later. Alzheimer's disease was induced by bilateral lesioning of nucleus basalis magnocellularis (NBM) in rats and they were checked by MWM task. Alzheimer-short term exercise and Alzheimer-long term exercise groups were trained in treadmill and then were tested for 1 session in MWM tank task.

Results: Analysis of data showed that the time spent in the goal zone of the MWM tank during the 60 sec probe trial were significantly different in sham and Alzheimer groups ($p < 0.001$). There was a significant difference in memory before and after short term exercise ($p < 0.001$) and long term exercise ($p < 0.001$) in Alzheimer groups.

Conclusion: These data suggest that short-term and long-term treadmill running exercise improved spatial memory deficits in an animal model of AD.

Keywords: Alzheimer's disease, spatial memory, exercise, Nucleus Basalis Magnocellularis.

*Corresponding author e-mail: dr.rhoveida@yahoo.com
Available online @: www.phypha.ir/ppj
319

ارزیابی اثرات ورزش بر کاهش حافظه فضایی ناشی از تخریب هسته قاعده‌ای ماگنوسولولاریس

ریحانه هویدا^{۱*}، حجت‌اله علایی^۲، شهربانو عریان^۳، غلامرضا قوی پنجه^۲
۱. گروه زیست‌شناسی، دانشگاه علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران
۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳. گروه زیست‌شناسی، دانشگاه علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران
دریافت: ۲۶ خرداد ۸۸ پذیرش: ۱ آذر ۸۸

چکیده

مقدمه: مطالعات نشان داده‌اند که ورزش اثرات متناقضی بر حافظه فضایی دارد. در این تحقیق با استفاده از آزمون آب‌موریس (MWM) اثرات دویدن با تردید میل روی حافظه فضایی در مدل حیوانی بیماری آلزایمر مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش‌ها: ابتدا همه حیوانات در دستگاه MWM مورد آزمون یادگیری و حافظه فضایی قرار گرفتند سپس به گروه‌های شم، آلزایمری، شم - آلزایمری، آلزایمری-ورزش کوتاه مدت (۱۰ روز) و آلزایمری-ورزش بلند مدت (۶۰ روز) (n=10) تقسیم شدند. در گروه شم فقط در هسته قاعده‌ای ماگنوسولولاریس سوزن تزریق عبور داده شد ولی گروه‌های آلزایمری-ورزش کوتاه مدت و آلزایمری-ورزش بلند مدت توسط تزریق ایپوتونیک اسید در NBM آلزایمر ایجاد گردید سپس توسط دستگاه تردمیل ورزش داده شدند.

یافته‌ها: پس از آزمون حافظه فضایی نتایج نشان دادند که بین گروه شم و سالم تفاوت معنی‌دار مشاهده نگردیده است. علاوه بر این زمان شنا کردن در ناحیه اول (هدف) در زمان‌های ۱ هفته پس از آموزش شنا کردن در گروه مورد آزمون قبل و بعد از آلزایمری شدن تفاوت معنی‌دار وجود داشته است ($p < 0.001$). همچنین زمان شنا کردن در ناحیه اول (هدف) در گروه‌های آلزایمری شده قبل و بعد از ورزش کوتاه مدت (آلزایمری - ورزش کوتاه مدت) تفاوت معنی‌دار نشان داده است ($p < 0.001$) همچنین زمان شنا کردن در ناحیه اول (هدف) در گروه‌های آلزایمری شده قبل و بعد از ورزش بلند مدت (آلزایمری - ورزش بلند مدت) تفاوت معنی‌دار نشان داده است ($p < 0.001$).

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهند که هم ورزش کوتاه مدت و هم ورزش بلند مدت می‌تواند کاهش حافظه فضایی در مدل حیوانی بیماری آلزایمر را بهبود بخشد هر چند که ورزش بلند مدت بهبود بیشتری در بیماری آلزایمر ایجاد می‌کند که البته تحقیقات گسترده‌تری در این زمینه توسط محقق در حال انجام می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: بیماری آلزایمر، حافظه فضایی، ورزش تردید میل، هسته قاعده‌ای ماگنوسولولاریس.

مقدمه

به طور محسوس در عملکرد اجتماعی و حرفه‌ای تداخل ایجاد می‌کند و در حال حاضر بیش از ۳۰ میلیون نفر را در جهان متأثر کرده است. این بیماری منجر به مرگ در افراد بالای ۶۵ سال می‌شود [۳۲،۱] اصلی‌ترین عارضه کلینیکی بیماری آلزایمر یک جنون پیشرونده همراه با کاهش حافظه است. آسیب حافظه کوتاه مدت بیشتر محسوس است ولی به نظر می‌رسد حافظه

بیماری آلزایمر یک آسیب شناختی و رفتاری شدید است که

dr.rhoveida@yahoo.com

www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

با استفاده از ماز آبی موریس اثر دونوع آلزایمری-ورزش کوتاه مدت و طولانی مدت بر بهبود این بیماری مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق از موش‌های صحرایی نر نژاد wistar با وزن 25.0 ± 5.0 گرم استفاده گردید. موش‌ها در مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشکده پزشکی اصفهان نگهداری می‌شدند. دلیل انتخاب جنس نر برای جلوگیری از اثرات احتمالی سیکل قاعدگی جنس ماده بر نتایج آزمایش بود.

حیوانات در شرایط یکسان (دما: $25-20^{\circ}\text{C}$ ، رطوبت ۷۰-۴۰٪، نوردهی ۱۲ ساعته و آب و غذا) نگهداری شدند. پیش از شروع آزمایش حیوانات در گروه‌های پنج تایی در قفس‌های فلزی نگهداری شدند. گروه‌بندی حیوانات به شرح زیر انجام شد: حیوانات به طور تصادفی به ۵ گروه تقسیم شدند:

۱- گروه سالم ($n=10$)

۲- گروه شم ($n=10$) که ابتدا حیوانات در دستگاه ماز آبی موریس طی یک دوره ۵ روزه یادگیری و حافظه فضایی آنها ارزیابی می‌گردد. سپس با استفاده از دستگاه استریوتاکسی در محل NBM کانول عبور داده می‌شود ولی هیچگونه تزریقی صورت نمی‌گیرد و پس از دوره بهبودی توسط دستگاه ماز آبی موریس یادگیری و حافظه حیوانات مورد ارزیابی قرار می‌گیرد و با نتایج قبل از جراحی مقایسه می‌گردد.

در گروه‌های آزمایش ($n=30$): ابتدا حیوانات توسط دستگاه ماز آبی موریس طی یک دوره ۵ روزه یادگیری و حافظه فضایی آنها ارزیابی می‌گردد. سپس با استفاده از دستگاه استریوتاکسی در محل NBM تزریق ۱ میکروگرم از ماده Ibotenic acid در ۱ میکرولیتر سالین بافری شده توسط فسفات (PBS) صورت گرفته و آلزایمر ایجاد می‌شود. پس از طی دوره بهبودی برای اثبات ایجاد آلزایمر حافظه حیوانات توسط دستگاه ماز آبی موریس مورد ارزیابی قرار می‌گیرد و با نتایج قبل از ایجاد آلزایمر مقایسه می‌گردد. در مرحله بعد این حیوانات به سه گروه به شرح زیر تقسیم می‌شوند:

۳- گروه شم - آلزایمری ($n=10$): این گروه پس از ایجاد آلزایمر به مدت ۶۰ روز هر روز یک ساعت بدون این که ورزش

طولانی مدت نیز در طول زمان تحت تاثیر قرار گیرد [۳۴]. مطالعات نشان داده‌اند که آزمایشات فارماکولوژیکی و تجویز داروهای مختلف می‌تواند ظرفیت‌های عملکردی و شناختی بیماران آلزایمری را بهبود بخشد ولی ممکن است منجر به اثرات جانبی غیرقابل انتظار شود [۳۸]. تعدادی از مطالعات انسانی و حیوانی مدارکی را برای توانایی تمرین شناختی و فیزیکی در ایجاد سلامتی شناختی در پیری فراهم میکند، از جمله این که فعالیت فیزیکی ممکن است توانایی شناختی را افزایش دهد و سلامت کلی مغز را بهبود دهد و بدین ترتیب آسیب‌های شناختی و جنون را کاهش دهد یا به تاخیر اندازد [۳۹].

پلاک‌های پیری از آمیلوئیدبتا ($A\beta$) تشکیل شده است که نقش مهمی در پیشرفت بیماری آلزایمر بازی می‌کند. به هر حال مکانیزمی که $A\beta$ باعث آسیب عصبی و تخریب شناختی می‌شود هنوز به وضوح شناخته نشده است بر اساس اطلاعاتی که از مدل‌های حیوانی بیماری‌های نروژنراتیو بدست آمده است نشان داده شده که ورزش سطح الیگومر آمیلوئیدی را کاهش می‌دهد و توانایی شناختی را بهبود می‌بخشد [۳۱]. نتایج مطالعه‌ای نیز پیشنهاد می‌کند که فعالیت فیزیکی ممکن است فرایندهای توجه و حافظه را بهبود بخشد که خود می‌تواند عملکرد کنترل اجرایی را در افراد مسن افزایش دهد [۲۴]. علاوه بر این تحقیقات نشان داده‌اند که تمرینات هوازی حجم مغز را در افراد مسن ۶۰-۷۹ ساله افزایش می‌دهد [۱۵]. همچنین گزارش شده است که فعالیت فیزیکی داوطلبانه و ورزش می‌تواند فرایندهای حمایت کننده عصبی و انعطاف‌پذیری مغزی را تحت تاثیر قرار دهد و یک اثر مثبت روی شناخت و رفتار داشته باشد [۱۰، ۹]. ورزش ممکن است منجر به تولید زیاد فاکتور تروفیک [۲۲، ۳۵]، آنژیوژنز [۲۶] و افزایش سطوح سروتونین [۱۴] شود. برخی از این متغیرها ممکن است اثرات متعددی داشته باشند که یادگیری، LTP و نروژنز را تحت تاثیر قرار دهد. به عنوان مثال افزایش سطوح سروتونین تکثیر سلولی را بهبود می‌بخشد [۳۶].

چون بیماری آلزایمر بواسطه کاهش فعالیت نرونی شدید در نواحی ویژه مخصوصاً قاعده مغز جلویی، هیپوکامپ و قشر مشخص می‌شود و کمتر تحقیقاتی بر روی ناحیه پری فرونتال انجام شده است لذا در تحقیق حاضر مدل حیوانی بیماری آلزایمر در هسته قاعده‌ای ماگنوسلولاریس ایجاد شده و

شده و اعداد مربوط به عمق (V) ثبت شده و با یکدیگر مقایسه می‌شد. در صورت برابری این اعداد و اطمینان از تراز بودن سطح جمجمه، موقعیت دقیق NBM با استفاده از کتاب اطلس مغز موش‌های صحرایی (Paxinos) تعیین می‌شد. که مشخصات آن عبارت است از:

$$V=7/8 \quad AP=0/9 \quad L=\pm 2/8$$

پس از تعیین محل هسته، روی سطح جمجمه را با مته دندانپزشکی سوراخ کرده و سوزن دندانپزشکی را به آرامی وارد کرده تا به NBM برسد سپس پمپ تزریق را به این ترتیب تنظیم کرده:

سرنگ هامیلتون = ۵۰ μ l، حجم = ۱ μ l و سرعت = ساعت / ۲۰ μ l

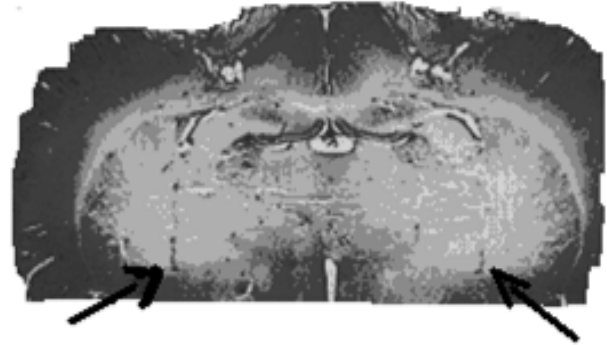
و دارو را به حجم ۱ μ l به هر هسته از هر نیمکره مغز حیوان توسط پمپ تزریق می‌شد. عمل تزریق در هر هسته نباید کمتر از ۱۰ دقیقه طول بکشد. علت این طول کشیدن آن است که اجازه دهیم تزریق بافتی به طور کامل انجام شود و دارو به خوبی در بافت مغز منتشر شود. پس از اتمام تزریق سوزن را از مغز خارج کرده و سر حیوان را بخیه کرده و ۱۰۰ mg سفازولین به صورت ip به حیوان تزریق می‌شود و بعد از به هوش آمدن کامل حیوان را به قفس‌های انفرادی در خانه حیوانات منتقل می‌کنند [۲۵].

دستگاه تردمیل:

دستگاه تردمیل مخصوص موش صحرایی (Rat Treadmill) توسط تکنسین گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی طراحی و ساخته شد. این دستگاه شامل قسمت‌های زیر می‌باشد:

بدنه دستگاه: بدنه فلزی و چهار گوش به ابعاد (طول ۱۳۵ cm، ۱۱۰ cm و ارتفاع ۱۲۵ cm) و دارای چهارپایه فلزی چرخ دار برای جا به جایی است. محفظه‌های مخصوص موش: تعداد ۱۱ محفظه فلزی جداگانه به ابعاد (۱۰×۲۰×۱۰۵ cm) برای دویدن موش‌ها روی تسمه نقاله تعبیه شد که به صورت یکپارچه بر روی بدنه قرار گرفته و برای جلوگیری از خروج موش‌های در حال ورزش، یک سقف توری یکپارچه بر روی محفظه‌ها قرار داده شد.

تسمه نقاله: از یک تسمه یکپارچه و مخصوص استفاده شد تا در حین حرکت دستگاه نه موش‌ها بر روی آن سر بخورند و نه بتوانند بر روی آن توقف کنند. این تسمه بر روی چهار غلتک



شکل ۱- تصویر بافت‌شناسی از محل تزریق ایبوتونیک اسید در NBM برای ایجاد آزایمر

کنند فقط در دستگاه تردید میل خاموش قرار می‌گیرد سپس حافظه آنها توسط دستگاه ماز آبی موریس مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

۴- گروه آزایمری - ورزش کوتاه مدت (n=10): این گروه به مدت ۱۰ روز متوالی هر روز یک ساعت توسط دستگاه تردید میل با سرعت ۱۷ متر در دقیقه ورزش داده می‌شوند [۳۶]. سپس حافظه آنها توسط دستگاه ماز آبی موریس مورد ارزیابی قرار می‌گیرد و با نتایج بعد از ایجاد آزایمر مقایسه می‌گردد.

۵- گروه آزایمری - ورزش بلند مدت (n=10): این گروه به مدت ۶۰ روز متوالی هر روز یک ساعت توسط دستگاه تردید میل با سرعت ۱۷ متر در دقیقه ورزش داده می‌شوند. سپس حافظه آنها توسط دستگاه ماز آبی موریس مورد ارزیابی قرار می‌گیرد و با نتایج بعد از ایجاد آزایمر مقایسه می‌گردد.

در مرحله نهایی گروه‌های آزمایش با گروه شم و با یکدیگر مقایسه می‌گردند تا نوع و مدت زمان مناسب ورزش و اثرات آن بر بیماری آزایمر مشخص گردد.

روش ایجاد آزایمر:

ابتدا حیوانات را وزن کرده و برای بیهوش کردن، بر حسب وزن آنها ۴۵۰ mg/kg داروی کلرال هیدرات به صورت تزریق درون صفاتی (IP) استفاده گردید. پس از بیهوشی حیوان را در دستگاه استریوتاکس قرار داده و توسط ماشین برقی موهای سر و جمجمه بدقت تراشیده شده و پوست سر از روی سطح بالایی جمجمه با قیچی چیده می‌شد و با پنبه و پنس و سائیدن سطح جمجمه توسط پنبه عضلات چسبیده به سطح بیرونی آن برداشته شده و خطوط اتصال قطعات جمجمه بویژه خطوط ایجاد کننده نقاط لامبدا (lumbda) و برگما (bregma) کاملاً نمایان می‌شد. برای اطمینان از تراز بودن سطح جمجمه، میله نگهدارنده (holder) در دو نقطه لامبدا و برگما به ترتیب ثابت

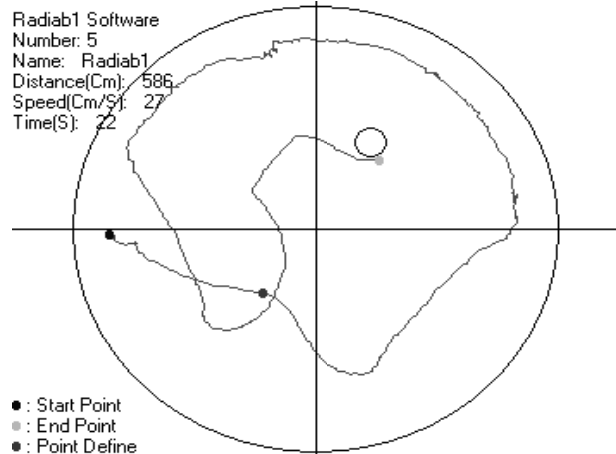
ربع‌ها خواهد بود. اطلاعات توسط نرم افزار بصورت خودکار ثبت می‌شود. برای عادت دادن رت‌ها به آب و آموزش آنها برای فرار از آب بوسیله بالا رفتن بر روی یک صفحه قبل از شروع آزمایش اصلی هر رات به مدت ۲ روز و در هر روز به مدت دو دقیقه در حوضچه قرار داده می‌شود بدون اینکه صفحه فراری در آب وجود داشته باشد و به رات اجازه می‌دهیم در این مدت دو دقیقه آزادانه شنا کند [۵].

آزمون یادگیری و حافظه فضایی:

در این مرحله حیوانات یاد می‌گیرند یک سکو زیر سطح آب را بوسیله علامت‌های خارجی پیدا کنند. یک صفحه شفاف و غیرقابل مشاهده (۱۰×۱۰) در 2cm زیر سطح آب حوضچه قرار داده می‌شود؛ و در طول تمام آزمایشات جایگاه آن ثابت باقی می‌ماند.

هر حیوان طی چهار روز متوالی، روزانه چهار آزمایش پی در پی را انجام می‌دهد. طول هر یک از آزمایشات ۶۰ ثانیه و فاصله زمانی بین آزمایش‌ها ۳۰ ثانیه خواهد بود. تا زمانی که حیوان به روی صفحه فرار که در زیر سطح آب قرار دارد، بگریزد می‌بایست شنا کند. بعد از یافتن صفحه، به حیوان اجازه می‌دهیم به مدت ۳۰ ثانیه بر روی صفحه باقی بماند. اگر در زمان ۶۰ ثانیه‌ای نتوانست صفحه را پیدا کند به آرامی آن را به سمت صفحه هدایت کرده و اجازه می‌دهیم به همان میزان ۳۰ ثانیه در آنجا باقی بماند. در این دوره، زمان رسیدن به صفحه فرار (تأخیر زمانی) اندازه‌گیری می‌گردد.

در روز آخر یک Probe trial جهت بررسی تثبیت حافظه انجام می‌گیرد. زمان سپری شده در ربع‌های مورد نظر نشان دهنده درجه تثبیت حافظه به دنبال یادگیری می‌باشد. در probe trial همانند بخش یادگیری حیوان به مدت یک دقیقه در داخل حوضچه قرار داده می‌شود با این تفاوت که صفحه فرار از حوضچه خارج شده و صفحه‌ای درون حوضچه وجود ندارد. در این مرحله زمان سپری شده در ربعی که قبلاً صفحه فرار وجود داشته و همچنین کل زمانی که حیوان از همه ربع‌ها گذشته ثبت می‌گردد. برای بررسی صحت سلامتی فرآیندهای حس و حرکت، حیوان در روز آخر در دستگاه ماز آبی توسط قرار دادن یک صفحه قابل مشاهده در داخل حوضچه در یک محل جدید مورد آزمایش قرار می‌گیرد. برای بررسی بینایی، سکوی قابل مشاهده حدود دو سانتی‌متر بالاتر از سطح آب قرار می‌گیرد. تأخیر زمانی رسیدن به



شکل ۲- مسیر شنا در دستگاه ماز آبی مورس

سوار شده و بوسیله یک دستگیره (هندل) به همراه درب پوشش توری و محفظه‌های دویدن شیب آن از صفر تا پانزده درجه قابل تنظیم می‌باشد.

مولد شوک: در پائین هر محفظه میله‌های فلزی و رسانا از جنس مس تعبیه شد و به یک دستگاه مولد جریان الکتریکی وصل گردید تا در هنگام آزمایش، موش‌هایی که از دویدن امتناع می‌کنند با آن تماس یافته و با دریافت شوک به دویدن ادامه دهند. جریان الکتریسیته میله‌ها از صفر تا ۱۱۰ ولت قابل تنظیم است.

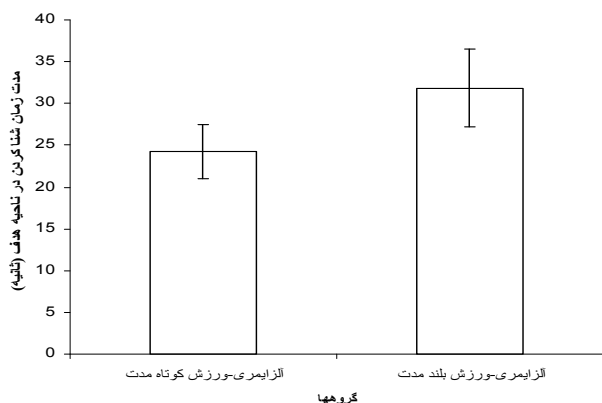
موتور الکتریکی: این موتور نیروی لازم برای به حرکت در آوردن تسمه نقله که موش‌ها بر روی آن می‌دوند را فراهم می‌کند. دور موتور قابل تنظیم است.

تمرین ورزش: (دویدن اجباری روی تردمیل)

برای انجام تمرین ورزش با تردمیل، ابتدا موش‌های مورد نظر را یک روز قبل از آزمایش به مدت نیم ساعت با دستگاه تردمیل آشنا نموده و روش دویدن روی تردمیل به آنها آموزش داده شد. با انجام این کار موش‌های تنبل یا بیمار شناسایی و از مراحل بعدی آزمایش حذف می‌شدند [۱۰].

دستگاه ماز آبی مورس (Morris Water Maze):

حیوانات توسط دستگاه ماز آبی مورس تحت بررسی یادگیری و حافظه فضایی قرار می‌گیرند. دستگاه شامل یک حوضچه مدور با قطر ۱۸۰ cm که توسط آب با دمای 24 ± 2 درجه سانتیگراد پر شده و همچنین بوسیله یک سری از علامت‌های خارجی احاطه شده است، می‌باشد. حوضچه به چهار ربع مساوی تقسیم شده و چهار نقطه شروع در محل تقاطع



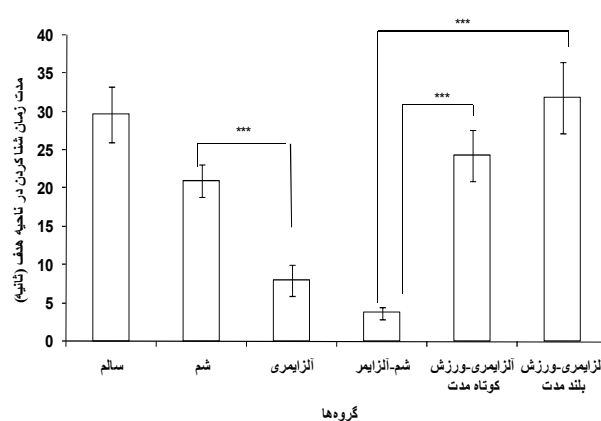
شکل ۴- مقایسه میانگین زمان شنا کردن در ناحیه هدف در گروه‌های آلزامی- ورزش کوتاه مدت و آلزامی- ورزش بلند مدت (Mean±S.E.M). نتایج دو به دو مقایسه شده‌اند و بین نتایج ورزش کوتاه مدت و ورزش بلند مدت تفاوت معنی‌دار مشاهده نشده است.

نشان می‌دهند که زمان شنا کردن در ناحیه اول (هدف) در بین گروه‌های آلزامی - ورزش کوتاه مدت و آلزامی - طولانی مدت تفاوت معنی‌دار نشان نداده است (شکل ۴).

بحث

همانطور که در بخش نتایج ذکر گردید زمان شنا کردن در ناحیه اول (هدف) در زمان‌های ۱ هفته و ۱ ماه پس از آموزش در مقایسه با زمان شنا کردن در ناحیه اول (هدف) بعد از آلزامی- هر دو گروه آلزامی - ورزش کوتاه مدت و آلزامی - ورزش بلند مدت تفاوت معنی‌دار داشته است ($p < 0.001$). این بدین مفهوم است که حیوانات به خوبی آلزامی شده‌اند و حافظه آنها پس از آلزامی شدن به طور محسوس کاهش یافته است. همچنین زمان شنا کردن در ناحیه اول (هدف) در گروه‌های آلزامی و آلزامی - ورزش کوتاه مدت تفاوت معنی‌دار نشان داده است ($p < 0.001$) که بیانگر اثر ورزش کوتاه مدت بر بهبود حافظه فضایی در حیوانات آلزامی شده می‌باشد. این نتایج موید تحقیقاتی است که در رابطه با اثر ورزش بر مغز و فعالیت‌های مغزی نظیر حافظه و یادگیری صورت گرفته است.

گزارش‌های ارائه شده در رابطه با اثر ورزش بر فرایندهای حافظه و یادگیری نشان می‌دهند که، ورزش این فرایندهای مغزی را تقویت کرده و بهبود می‌بخشد [۱۱، ۱۲، ۳۷، ۲۳، ۴۲]. مطالعات نشان داده‌اند اثرات ورزش می‌تواند در مدت ۷ روز نیز ظاهر گردد [۱۸]. و محققین بیان می‌کنند که برنامه ورزشی



شکل ۳- مقایسه میانگین زمان شنا کردن در ناحیه هدف در گروه‌های شم، آلزامی، شم- آلزامی، آلزامی- ورزش کوتاه مدت و آلزامی- ورزش بلند مدت (Mean±S.E.M). نتایج دو به دو مقایسه شده‌اند و بین نتایج گروه شم و گروه آلزامی تفاوت معنی‌دار مشاهده شده است ($p < 0.001$). بین نتایج گروه شم- آلزامی و آلزامی- ورزش کوتاه مدت تفاوت معنی‌دار مشاهده شده است ($p < 0.001$). همچنین بین نتایج گروه شم- آلزامی و آلزامی- ورزش بلند مدت تفاوت معنی‌دار مشاهده شده است ($p < 0.001$).

صفحه فرار برای هرتیال ثبت می‌گردد. در این تحقیق ما Probe trial را یک هفته بعد و یک ماه بعد انجام دادیم.

نتایج بدست آمده از مراحل مختلف آزمایش با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و INSTAT و برای بررسی تفاوت‌های درون گروهی باکمک روش آماری آنالیز واریانس (Repeated measure design) و برای بررسی تفاوت‌های بین گروهی باکمک آزمون آماری t-test تجزیه و تحلیل شد. تفاوت‌ها تا سطح $P < 0.001$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج نشان می‌دهند زمان شنا کردن در ناحیه اول (هدف) در گروه‌های شم و آلزامی تفاوت معنی‌دار داشته است ($p < 0.001$). علاوه بر این زمان شنا کردن در ناحیه اول (هدف) در گروه‌های شم - آلزامی و آلزامی - ورزش کوتاه مدت تفاوت معنی‌دار داشته است ($p < 0.001$). همچنین نتایج نشان می‌دهند زمان شنا کردن در ناحیه اول (هدف) در گروه‌های شم - آلزامی و آلزامی - ورزش کوتاه مدت تفاوت معنی‌دار داشته است ($p < 0.001$) (شکل ۳).

مقایسه بین گروه‌های آلزامی - ورزش کوتاه مدت و آلزامی - طولانی مدت:

به بیماری آلزایمر دارد [۲۸]. مطالعات پیشنهاد می‌کنند که دویدن طولانی مدت در حیوانات ترانسژنیک مدل بیماری آلزایمر، سرعت یادگیری در ماز آبی موریس را بهبود می‌بخشد [۳۳]. نتایجی که در این تحقیق به دست آمده نیز این گزارشات را تایید می‌کند زیرا مشاهده شده که ورزش بلند مدت باعث بهبود بیشتر مدل حیوانی بیماری آلزایمر گردید (شکل ۴) و این موافق با فرضیه‌ای است که ورزش پردازش‌های وابسته به انعطاف‌پذیری که رمز کردن اطلاعات را تسهیل می‌کند را آغاز می‌کند. چون فعالیت فیزیکی یک تعدادی از تولیدات ژنی را در دو سطح پروتئینی و mRNA تعدیل می‌کند که تغییرات الکتروفیزیولوژیکی، نوروشیمیایی و آناتومیکی را القا می‌کند، ممکن است مسیرهای متعددی به طور مستقیم و غیرمستقیم برای تنظیم سطوح آمیلوئید فعال شود. فعالیت کولینرژیک توسط ورزش افزایش می‌یابد و تنظیم سیستم کولینرژیک توسط ورزش در انعطاف‌پذیری القا شده توسط ورزش دخیل می‌باشد [۱۷].

براین اساس تصور می‌شود که در تحقیق اخیر نیز ورزش با تردمیل، از طریق همین مکانیسم‌های ذکر شده در بالا و با اثر بر هیپوکامپ و بویژه شکنج دندان‌های (DG)، تأثیر مثبت خود بر یادگیری و حافظه فضایی را اعمال نموده است در تأیید این موضوع، گزارش شده است که ورزش (دویدن)، LTP را در ناحیه DG افزایش داده و سبب بهبودی یادگیری فضایی موش‌های صحرایی در ماز آبی می‌شود [۳۶]. یافته‌های اخیر پیشنهاد می‌کنند که تشکیل بعضی از انواع حافظه با تکیه بر تولید مداوم نرون‌های هیپوکامپی جدید در طی بزرگسالی است [۲۹، ۱۳]. تحقیقات پیشنهاد می‌کنند که کاهش نرون زایی یکی از چند عامل دخیل در کاهش به تعویق انداختن ابتلا به آلزایمر می‌باشد [۹، ۲۷، ۴۱، ۱۶]. در تحقیق حاضر نیز احتمالاً اثرات بهبودی حافظه بعد از ورزش به علت تغییرات نرونی در این ناحیه می‌باشد.

به هر حال یافته‌های به دست آمده در این آزمایشات نشان داده‌اند که هم ورزش کوتاه مدت و هم ورزش بلند مدت می‌تواند کاهش حافظه فضایی در مدل حیوانی بیماری آلزایمر را بهبود بخشد هر چند با توجه به نتایج چنین استنباط می‌شود که ورزش بلند مدت بهبود بیشتری در بیماری آلزایمر ایجاد می‌کند که البته تحقیقات گسترده‌تری در این زمینه توسط محقق در حال انجام می‌باشد.

کوتاه مدت می‌تواند یادگیری و حافظه را در موش‌های جوان نیز افزایش دهد [۴۰] در این تحقیق نیز نشان داده شد که ورزش کوتاه مدت حافظه فضایی را در موش‌های صحرایی آلزایمری شده بهبود می‌بخشد.

اخیراً گزارش شده است که ورزش تردمیل عملکرد یادگیری و حافظه را در ماز آبی نیز بهبود می‌بخشد [۸]. علاوه بر این اخیراً ثابت شده است که دویدن روی تردمیل کوتاه مدت (۱۰ روز) باعث افزایش یادگیری در ماز آبی موریس و افزایش سطح اپی نفرین گردیده است [۳]. در تحقیق دیگری که ۵ روز دویدن اختیاری اعمال گردیده است نیز یادگیری در ماز آبی موریس در موش‌های صحرایی افزایش نشان داده است [۲]. همچنین گزارش شده است که دویدن روی تردمیل میان مدت (۳۰ روز) باعث افزایش یادگیری در ماز آبی موریس شده است [۵] این با گزارشات دیگری که اعلام کرده‌اند ورزش اختیاری ریسک ابتلا به بیماری آلزایمر را کاهش می‌دهد [۱] تایید می‌شود. محققان نشان داده‌اند که افزایش دستی کردن (handling) توسط محقق قبل از تست ماز آبی موریس استرس را کاهش داده و عملکرد رفتاری رادر موش‌های مسن در ماز آبی موریس بهبود می‌بخشد [۳۰]. در تحقیقی نیز ثابت شده است که ورزش تردمیل نیمه اجباری یادگیری فضایی را در موش‌های صحرایی مسن بهبود می‌بخشد [۶].

برخی از محققان این احتمال را که ورزش، یادگیری را افزایش دهد، جنجال برانگیز می‌دانند. آنها معتقدند که ورزش بیش از حد (اعتیاد به ورزش)، سبب آسیب رساندن به عملکرد ادراکی شده و یادگیری را کاهش می‌دهد. به عقیده این افراد ممکن است نقش هیپوکامپ در رفتار حرکتی بیشتر از یادگیری و حافظه باشد [۷، ۲۱، ۳۶]. در صورتی که در مطالعه‌ای ثابت شده است که فعالیت فیزیکی می‌تواند سطوح آمیلوئید بتا رادر موش‌های ترانسژنیک مدل بیماری آلزایمر کاهش دهد [۱]. هر چند ورزش روزانه برای کاهش پیشرفت بیماری آلزایمر در مدل‌های حیوانات ترانسژنیک کافیت، ولی مطالعات دیگری برای روشن کردن این مطلب که آیا ورزش با دفعات کمتر می‌تواند برای ایجاد اثرات مشابه کافی باشد، لازم است. این مطالعات مهم است زیرا گزارشاتی در نمونه‌های انسانی پیشنهاد می‌کنند که سطوح بالای فعالیت (۳ جلسه یا بیشتر در هفته با شدتی بیش از پیاده روی معمولی) فواید بیشتری در کاهش ابتلا

References

- [1] Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 25(2005)4217-4221
- [2] Akhavan M M, Emami-Abarghoie M, Sadighi-Moghaddam B, Safari M, Yousefi Y, Rashidy-Pour A. Hippocampal angiotensin II receptors play an important role in mediating the effect of voluntary exercise on learning and memory in rat. *Brain Res* 1232(2008)132-138
- [3] Ahmadiasl N, Alaei H., Hanninen O. Effect of exercise on learning, memory and levels of epinephrine in rats' hippocampus. *J. Sports Sci. Med.* 2(2003)106-109.
- [4] Alaei H, Borjeian L, Azizi M, Orian S, Pourshanzari A, Hanninen O. Treadmill running reverses retention deficit induced by morphine. *Eur J Pharmacol.* 24; 536 (2006) (1-2):138-41
- [5] Alaei H, Moloudi R, Sarkaki A. Effects of treadmill running on mid-term memory and swim speed in the rat with Morris water maze test. *Journal of Bodywork and Movement Therapies* 12(2008)72-75
- [6] Albeck DS, Kazuhiro Sano, Prewitt GE, Dalton L. Mild forced treadmill exercise enhances spatial learning in the aged rat. *Behavioural Brain Research* 168(2006)345-348
- [7] Anderson BJ, Rapp DN, Baek, DH., McCloskey DP, Coburn-Litvak PS, Robinson JK. Exercise influences spatial learning in the radial arm maze. *Physiology & Behavior*, 70(2000) 425-429.
- [8] Ang E, Dawe GS, Wong PTH, Mochhala S, Ng YK. Alterations in spatial learning and memory after forced exercise. *Brain Res*. 1113(2006)186-193
- [9] Arendash GW, Garcia MF, Costa DA, et al. Environmental enrichment improves cognition in aged Alzheimer's transgenic mice despite stable beta-amyloid deposition. *Neuro Report*. 15(2004)1751-1754
- [10] Azizi Malekabadi H, Alaei H, Orian S. The effect of exercise (treadmill running) on passive avoidance learning and memory in morphine dependent male rats. *Iranian Journal of Basic Medical Science*. 2(2005)252-62
- [11] Berkman LF. et al. High, usual and impaired functioning in community-dwelling older men and women: findings from the MacArthur Foundation Research Network on Successful Aging. *J. Clin. Epidemiol.* 46 (1993)1129-1140.
- [12] Blomquist KB, Danner F. Effects of physical conditioning on information-processing efficiency. *Percept. Mot. Skills*, 65(1987)175-186.
- [13] Bruel-Jungerman E, Rampon C, Laroche S. Adult hippocampal neurogenesis, synaptic plasticity and memory: facts and hypothesis. *Rev Neurosci*. 18(2007): 93-114
- [14] Chaouloff F. Effects of acute physical exercise on central serotonergic systems. *Med. Sci. Sports Exercise* 29(1997)58-62.
- [15] Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med.* 61(2006) (11): 1166-1170
- [16] Costa DA, Cracchiolo JR, Bachstetter AD. et al. Enrichment improves cognition in AD mice by amyloid-related and unrelated mechanisms. *Neurobiol Aging*. 28(2007)831-844
- [17] Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci*. 25(2002)295-301
- [18] Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 30(2007) (9)464-72
- [19] Dishman RK, Berthoud M, Booth FW. Neurobiology of exercise. *Obesity*. 14(2006) (3): 345-351
- [20] Eggermont EJA. Physical activity and behaviour in dementia. *Dementia*. 5 (2006) (3): 411-428
- [21] 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*, 619 (1993) 111-119
- [22] Gomez-Pinilla F, So V, Kesslak JP. Spatial learning and physical activity contribute to the induction of FGF: Neural substrates for increased cognition associated with exercise. *Neuroscience* 85(1998) 53-61
- [23] Hill RD. et al. The impact of long-term exercise training on psychological function in older adults. *J. Gerontol.*, 48(1993) P12-P17.
- [24] Hillman CH, Belopolsky AV, Snook EM, Kramer AF, McAuley E. Physical activity and executive control: implication for increased cognitive health during older adulthood. *Res Q Exerc sport*. 75(2004) (2):176-185
- [25] Homayouni Moghadam F. Evaluation of factors that induce differentiation of mouse embryonic stem cells to cholinergic neurons. Tesis of PhD. Isfahan university of

- medical science. (2007)
- [26] Isaacs KR., Anderson BJ, Alcantara AA., Black JE, Greenough WT. Exercise and the brain: angiogenesis in the adult rat cerebellum after vigorous physical activity and motor skill learning. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 12(1992) 110–119.
- [27] Jacowsky JL, Melinkova T, Fadal DJ, et al. Environmental enrichment mitigates cognitive deficits in a mouse model of alzheimers disease. *J Neurosci.* 25 (2005)5217-5222
- [28] Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol.* 58(2001)498-504
- [29] Leuner B, Gould E, Shors TJ. Is there a link between adult neurogenesis and learning? *Hippocampus.* 16(2006)216-224
- [30] Mabry TR, McCarty R, Gold PE, Foster TC. Age and stress history effects on spatial performance in a swim task in Fischer-344 rats. *Neurobiol Learn Mem* 66(1996) (1):1–10.
- [31] Maloyan A, Gulick J, Glabe G, Kaye R, Robbins J. Exercise reverses preamyloid oligomer and prolongs Survivalin $\alpha\beta$ - crystalline- based desmin- related cardiomyopathy. *Biological sciences.* 104(2007). (14). 5995-6000
- [32] Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci.* 26(2003) 81-104
- [33] McAuley E, Kramer AF, Colombe SJ. Cardiovascular fitness and neurocognitive function in older adults: a brief review. *Brain Behav Immun* 18(2004) 214-220
- [34] Morris JC. Classification of dementia and Alzheimers disease. *Acta Neurol Scand Suppl*, 165(1996)41-50
- [35] Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman C. Exercise and brain neurotrophins. *Nature* (London) 373(1995), 109.
- [36] Praag HV, Kempermann G, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Nature Neuroscience* 2(1999)266 – 270
- [37] Rogers R.L. et al. After reaching retirement age physical activity sustains cerebral perfusion and cognition. *J. Am. Geriatr. Soc.* (1990)38:123-128
- [38] Sobel BP. Bingo VS. Physical intervention in stimulating short-term cognition in Alzheimer's disease patients. *Am J Alzheimer's Dis other Demen.* 16(2001) (2): 115-120
- [39] Studenski S, Carlson MC, Fillit H.. From Bedside to Bench: Does mental and Physical activity promote cognitive vitality in late life? *Sci. Aginy Knoul. Enuiron.* (2006)10:21
- [40] Uysal N, Tugyan K, Kayatekin BM, Acikgoz O, et al. The effects of regular aerobic exercise in adolescent period on hippocampal neuron density, apoptosis and spatial memory. *Neurosci. Lett.* 383(2005) (3)241-245
- [41] Wolf SA, Kronenberg G, Lehmann K, et al. Cognitive and physical activity differently modulate disease progression in the amyloid precursor protein(APP)-23 model of alzheimers disease. *Biol Psychiatry.* 60(2006) 1314-1323
- [42] Young-Je Sima, Sung-Soo Kima, Jee-Youn Kima, Mal-Soon Shinb, Chang-Ju Kimb. Treadmill exercise improves short-term memory by suppressing ischemia-induced apoptosis of neuronal cells in gerbils. *Neuroscience Letters* 372(2004)256–261.