Archive of SID

Physiology and Pharmacology, 14 (1), 66 - 77

Spring 2010 [Article in Persian]

Physiology and Pharmacology

The role of CA1 α-adrenoceptor on scopolamine induced memory impairment in male rats

Nasrin-Sadat Azami [1*], Morteza Piri[2], Mehrdad Jahanshahi [3], Shahrbano Oryan [4], VahabBabapour[5], Mohammad Reza Zarrindast[6]

1. Dept. Biology-faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University Gorgan Branch, Gorgan, Iran
2. Dept. Biology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Ardabil Branch, Ardabil, Iran
3. Neuroscience Research Centre, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran
4. Dept. Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
5. Dept. Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Tehran University, Tehran, Iran
6. Dept. Pharmacology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received:6 Dec 2009 **Accepted: 10 Feb 2010**

Abstract

Introduction: Similarities in the memory impairment between Alzheimer patients and scopolamine treated animals have been reported. In the present study, the possible role of α-adrenergic receptors of the dorsal hippocampus on scopolamine state-dependent memory in adult male Wistar rats was evaluated.

Methods: The animals were bilaterally implanted with chronic cannulae in the CA1 regions of the dorsal hippocampus, trained in a step-through type inhibitory avoidance task, and tested 24 h after training to measure step-through latency.

Results: Post-training intra-CA1 administration of scopolamine (0.5 and 2μg/rat) dose-dependently reduced the step-through latency, showing an amnestic response. Amnesia produced by post-training scopolamine (2 μg/rat) was reversed by pre-test administration of the scopolamine (0.5 and 2 μg/rat) that is due to a state-dependent effect. Pre-test intra-CA1 injection of α1-adrenoceptor agonist, phenylephrine (0.25, 0.5 μg/rat) in the dose range that we used, could not affect memory impairment induced by post-training injection of scopolamine (2 μg/rat). However intra-CA1 pre-test injection of α2-adrenoceptor agonist, clonidine (0.5 μg/rat) improved post-training scopolamine (2 μg/rat) intra-CA1 injection induced retrieval impairment. Furthermore, pre-test intra-CA1 microinjection of phenylephrine (0.25 and 0.5 μg/rat) or clonidine (0.25 and 0.5 μg/rat) with an ineffective dose of scopolamine (0.25 μg/rat), synergistically improved memory performance impaired by post-training scopolamine (2 μg/rat). Our results also showed that, pre-test injection of α1-receptor antagonist prazosin (1, 2 μg/rat) or α2-receptors antagonist yohimbine (1, 2 μg/rat) before effective dose of scopolamine (2 μg/rat) prevented the improvement of memory by pre-test scopolamine.

Conclusion: These results suggest that α1- and α2-adrenergic receptors of the dorsal hippocampal CA1 region may play an important role in scopolamine-induced amnesia and scopolamine state-dependent memory.

Key words: Scopolamine, α-adrenergic receptors, Dorsal hippocampus, Inhibitory avoidance response, State-dependent learning

* Corresponding author e-mail: azaminasrin@gmail.com
Available online at: www.phypha.ir/ppj

www.SID.ir

Archive of SID

فیزیولوژی و فارماکولوژی

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۴ (۱)، ۶۶ – ۷۷
بهار ۱۳۸۹

نقش گیرنده های آلفا ـ آدرنرژیک ناحیه CA1 هیپوکامپ بر اختلال حافظه القاء شده با اسکوپولامین در موش صحرایی نر

نسرین سادات اعظمی[1*]، مرتضی پیری[2]، مهرداد جهانشاهی[3]، شهربانو عریان[4]، وهاب باباپور[5]، محمدرضا زرین دست[6]

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرگان، گرگان
۲. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل، اردبیل
۳. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان
۴. دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران
۵. گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران
۶. گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی و مرکز ملی مطالعات اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

دریافت: ۱۵ آبان ۸۸ پذیرش: ۲۱ بهمن ۸۸

چکیده

مقدمه: شباهت های زیادی بین نقص حافظه ایجاد شده در بیماران مبتلا به آلزایمر و حیوانات تیمار شده با اسکوپولامین وجود دارد. مطالعه حاضر بـه منظـور بررسـی نقـش گیرنده های آلفاـآدرنرژیک هیپوکامپ پشتی در یادگیری وابسته به وضعیت القاء شده با اسکوپولامین در موشهای بزرگ آزمایشگاهی نر انجام گرفته است .

روش‌ها: کانول گذاری به صورت دو طرفه در ناحیه هیپوکامپ پشتی رت های نر صورت گرفت. موش ها در دستگاه یادگیری اجتنابی مدل step-through آموزش دیدند و تست حافظه ۲۴ ساعت بعد از آموزش به صورت اندازه گیری زمان تاخیر ورود به خانه سیاه (محل تحریک) انجام شد .

یافته‌ها: تزریق پس از آموزش اسکوپولامین (۰/۵ ، ۲ µg/rat) به هیپوکامپ پشتی به صورت وابسته به دوز زمان تاخیر ورود به خانه سیاه را کاهش داد. فراموشی ایجادشـده توسط تزریق پس از آموزش اسکوپولامین (۲ µg/rat) با تزریق قبل از تست اسکوپولامین (۰/۵ ، ۲ µg/rat) اصلاح شد. تزریق قبل از تست فنیل افرین (۰/۲۵، ۰/۵ µg/rat) نتوانست جلوی تخریب حافظه ایجاد شده توسط تزریق پس از آموزش اسکوپولامین (۲ µg/rat) را بگیرد. تزریق کلونیدین (۰/۵ µg/rat) در روز آزمون توانست حافظـه تخریـب شده با اسکوپولامین (۲ µg/rat) روز آموزش را اصلاح نمایـد. تزریـق فنیـل افـرین (۰/۵ ، ۰/۲۵ µg/rat) یـا کلونیـدین (۰/۵ ، ۰/۲۵ µg/rat) همـراه بـا مقـادیر غیـر مـوثر اسکوپولامین (۰/۲۵ µg/rat) در روز آزمون توانست حافظه تخریب شده با اسکوپولامین (۲ µg/rat) روز آموزش را اصلاح نماید. تزریق درون مغزی پرازوسین (۲، ۱ µg/rat) یـا یوهیمبین (۲ ، ۱ µg/rat) به هیپوکامپ در روز آزمون قبل از مقدار موثر اسکوپولامین (۲ µg/rat)، جلوی بهبود حافظه توسط اسکوپولامین روز آزمون را گرفت.

نتیجه‌گیری: احتمالا" گیرنده های آلفا-۱و۲-آدرنرژیک هیپوکامپ پشتی در یادگیری وابسته به وضعیت القاء شده توسط اسکوپولامین دخیل می باشد.

واژه‌های کلیدی: اسکوپولامین، گیرنده های آلفا ـ آدرنرژیک، هیپوکامپ پشتی، حافظه اجتنابی مهاری، یادگیری وابسته به وضعیت

مقدمه

مطالعات فارماکولوژیکی بر روی حافظه به این امیـد انجـام می گیرد که یافته های رفتاری همراه با مکانیسم عمل داروهـا مورد توجه قرار گیرد تا به روشن شـدن اسـاس نوروبیولـوژیکی حافظه و یادگیری کمک نماید [۱۷]. الگوهای رفتاری متعـددی برای سنجش حافظه و یادگیری در حیوانات آزمایشگاهی وجود دارد. مدل یـادگیری اجتنـابی مهـاری بـه صـورت گسـترده در

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: azaminasrin@gmail.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

www.SID.ir

Archive of SID

مطالعات فارماکولوژیکی، برای بررسی حافظه درازمدت که در ایجاد آن هیپوکامپ یا ساختارهای جانبی مانند استریاتوم نقش دارند مورد استفاده قرار می گیرد [۱۷, ۱۸]. در این تحقیق از مدل یادگیری اجتنابی مهاری Step-through به روش ورود به خانه سیاه در موشهای بزرگ آزمایشگاهی استفاده شد.

مطالعات فارماکولوژیکی نشان می دهند که سیستم کولینرژیک مغز در حافظه و یادگیری دخیل می باشد [۷]، به گونه ای که آگونیست گیرنده های کولینرژیک و یا مهار کننده های استیل کولین استراز اثر مثبت و تقویت کننده ای بر حافظه دارند، در حالیکه آنتاگونیست گیرنده های کولینرژیک نظیر اسکوپولامین باعث نقص در حافظه می شود [۳۴]. در بیماران مبتلا به آلزایمر نیز انتقال پیام های کولینرژیک د ر مغز دچار مشکل می شود، بعلاوه کاهش تعداد نورونهای کولینرژیک و فعالیت استیل کولین ترانسفراز در قشر مخ و هیپوکامپ بیماران مبتلا به آلزایمر نیز گزارش شده است. مطالعات همچنین مشخص نموده است که در این بیماران شدت نقص در امور شناختی متناسب با شدت تخریب در نورونهای کولینرژیک می باشد [۵]. از طرف دیگر مطالعات کلینیکی و آزمایشگاهی نشان می دهند که عملکرد نورون های کولینرژیک در طی یادگیری تغییر می یابد و این نورون ها فعالتر از حالت استراحت می گردند [۳۰]، به عنوان نمونه آزادسازی استیل کولین در هیپوکامپ در طی یادگیری فضایی افزایش می یابد و این افزایش استیل کولین با بهبود عملکرد فرد در طی یادگیری رابطه مستقیمی دارد [۱۳]. مطالعات نشان می دهند که شباهت های زیادی بین نقص حافظه ایجاد شده در بیماران مبتلا به آلزایمر و حیوانات تیمار شده با اسکوپولامین وجود دارد به گونه ای که از اسکوپولامین برای ایجاد مدل حیوانی بیماری آلزایمر در مطالعات فارماکولوژیکی استفاده می شود [۵]. علاوه بر آتروفی نورونهای کولینرژیک در بیماری آلزایمر میزان مونوآمین ها نیز در این بیماران در سیستم عصبی مرکزی کاهش می یابد و به نظر می رسد که تقویت عملکرد نورونهای مونوآمینرژیک در بهبود رفتار و عملکرد کورتکس مغز این بیماران نقش داشته باشد [۱۲]. نورونهای نورآدرنرژیک از لوکوس سرولئوس منشاء گرفته و نواحی زیادی در مغز از جمله قشر مخ و هیپوکامپ را عصب دهی می نمایند. نشان داده شده است که نورونهای بالارو نورآدرنرژیک که هیپوکامپ را عصب دهی می نمایند در سازگاری رفتاری، توجه و تسهیل پردازش محرک های حسی جدید نقش دارند [۴].

نورآدرنالین آزاد شده از این نورونها اثرات خود را از طریق دو دسته گیرنده های جفت شده با G پروتئین ها بنام های گیرنده های آلفا و بتا اعمال می نمایند [۲۹]. که خود گیرنده-های آلفا از لحاظ نوع لیگاند، کینتیک و اثرات به دو زیر گروه آلفا-۱ و آلفا-۲ آدرنرژیک تقسیم بندی می شود [۶]. مشخص شده است که گیرنده های آلفا-۱- آدرنرژیک بیشتر به صورت پس سیناپسی هستند [۳۱] و گیرنده های آلفا-۲-آدرنرژیک می توانند به صورت پیش سیناپسی یا پس سیناپسی در نورون های هیپوکامپ و لوب پیشانی و همچنین به صورت اتورسپتور در لوکوس سرولئوس وجود داشته باشند [۳۱].

مدارک زیادی وجود دارد که نشان می دهد نورآدرنالین و گیرنده های آدرنرژیک در یادگیری و حافظه نقش دارند. به عنوان نمونه تزریق نورآدرنالین به نواحی مختلف مغز از جمله هیپوکامپ، کورتکس انتورینال [۱۹] و آمیگدال [۹] باعث تقویت شکل گیری حافظه می شود. همچنین میزان نورآدرنالین بعد از آموزش در مغز افزایش می یابد و این افزایش رابطه مستقیمی با شکل گیری و بازخوانی حافظه دارد. مکانیسمی که نوراپی نفرین از طریق آن حافظه را تحت تأثیر قرار می دهد کاملاً روشن نمی باشد، اما به نظر می رسد که نوراپی نفرین به واسطه تعدیل انتقال پیام های گلوتاماتی در محل سیناپس از طریق فعال کردن G پروتئین های جفت شده با گیرنده های آدرنرژیک اثرات خود را اعمال می نماید [۲۷].

بر اساس یافته های پیشین با توجه به حساسیت هیپوکامپ به اسکوپولامین [۱۱] و دخالت سیستم آدرنرژیک هیپوکامپی بر حافظه [۲۰, ۲۲]، هدف مطالعه حاضر بررسی اثرات تزریق دو طرفه آگونیست ها و آنتاگونیست های گیرنده های آلفا-آدرنرژیک به داخل ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی بر روی فراموشی القاء شده با اسکوپولامین و یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین با استفاده از مدل یادگیری اجتنابی غیر فعال می باشد. یادگیری وابسته به وضعیت پدیده ای است که در آن به یاد آوردن اطلاعات تازه کسب شده تنها در شرایطی صورت می گیرد که فرد از لحاظی حسی و فیزیولوژیک در همان شرایطی قرار گیرد که اطلاعات در همان شرایط کد شده

www.SID.ir

Archive of SID

است [۱۶, ۲۳, ۲۸].

مواد و روش ها

در آزمایش ها از موش صحرایی نر نژاد ویستار (وزن تقریبی۲۵۰-۲۰۰ گرم) که از انستیتو پاستور ایران تهیه می شد استفاده گردید. در طول آزمایش ها آب و غذای کافی در اختیار موش ها قرار می گرفت و دمای حیوانخانه بین ۳ ± ۲۲ درجه سانتیگراد متغیر بود. موش ها در گروه هشت تایی قرار داده می شدند.

دستگاه یادگیری اجتنابی مهاری (غیر فعال)[1] ، مدل Step-Through، از جعبه ای تشکیل شده که به وسیله دیواره ای به دو قسمت سیاه وسفید با اندازه یکسان (با ابعاد ۲۰ ۲۰ ۳۰ سانتی متر) تقسیم می شود. درون این دیواره یک درب کشویی به ابعاد ۹× ۷ سانتی متر تعبیه شده است. بخش سیاه رنگ در قسمت کف دارای میله های فولادی با فاصله یک سانتی متر بوده و شوک الکتریکی از طریق این میله ها به حیوانات مورد آزمایش وارد می شود. مزیت استفاده از مدل یادگیری اجتنابی غیر فعال این است که یادگیری و حافظه ایجاد شده در اثر وارد شدن شوک به کف پای حیوان فقط با یک تجربه واحد به دست می آید. در این مدل حیوان یاد می گیرد که برای دوری از حوادث مضر (شوک الکتریکی به پا)، تمایل ذاتی خود (ورود به خانه سیاه) را سرکوب نماید.

موش های صحرایی توسط تزریق کتامین هیدروکلراید[2] (۵۰ mg/kg) بعلاوه زایلزین[3] (۴ mg/kg) بیهوش می شدند. بعد از بیهوشی حیوانات در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شده و دو کانول راهنما (۲۲ G)[4] به صورت دو طرفه بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون (۱۹۹۷) در هیپوکامپ پشتی قرار داده می شد. مختصات ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی برابر (AP = -۳/۲ ، ML = ±۲ ، V = -۳) می باشد [۲۴].

روش اجتنابی مهاری برای بررسی حافظه در موشهای صحرایی در دو روز متوالی انجام می شود. روز اول یا روز آموزش[5] شامل آموزش دادن حیوان ها در دستگاه بوده، روز دوم یا روز آزمون[6] میزان حافظه حیوان های آموزش دیده بررسی می شود به این ترتیب که در روش اجتنابی مهاری مدل Step-through، هر حیوان به آرامی در بخش سفید دستگاه قرار می گیرد، پس از گذشت ۵ ثانیه درب کشویی باز شده، به حیوان اجازه داده می شود از این قسمت وارد قسمت سیاه دستگاه شود. با توجه به تمایل ذاتی حیوانها برای ورود به بخش تاریک، بعد از مدت زمانی اندک، موش از بخش سفید وارد بخش تاریک دستگاه می شود. بلافاصله بعد از ورود حیوان به خانه سیاه درب کشویی بسته شده و ۱۰ ثانیه به حیوان فرصت داده می شود تا با محیط مذکور آشنا شود. بعد از ۱۰ ثانیه به آرامی حیوان به قفس نگهدارنده برگردانده می شود موشهایی که بیشتر از ۱۲۰ ثانیه در ورود به بخش تاریک تاخیر داشته باشند از ادامه آزمایش حذف می شدند. پس از گذشت ۳۰ دقیقه این حیوان دوباره به بخش سفید دستگاه منتقل شده و بعد از ۵ ثانیه درب کشویی باز می شد تا حیوان وارد بخش تاریک شود. با ورود حیوان به بخش تاریک، درب کشویی پشت سرحیوان بسته شده، حیوان تحریک الکتریکی با شدت یک میلی آمپر و به مدت ۳ ثانیه را دریافت می کرد . با توجه به بسته بودن سقف این بخش حیوان نمی تواند از شوک الکتریکی اجتناب کند (شوک اجتناب ناپذیر). ۲۰ ثانیه بعد از پایان تحریک حیوان از دستگاه خارج شده و به قفس نگهداریش منتقل می شود. پس از گذشت ۲ دقیقه مرحله دوم آموزش روی موش شوک گرفته انجام می شود. در این مرحله موش مانند دفعات قبل به خانه سفید دستگاه منتقل شده و درب گیوتینی باز می شود و میزان تاخیر ورود به بخش تاریک ثبت می گردد. چنانچه موش به میزان ۱۲۰ ثانیه در ورود به بخش سیاه تاخیر داشته باشد اصطلاحاً یادگیری موفق[7] برایش ثبت می گردد و از دستگاه خارج شده و بلافاصله تزریق بعد از آموزش[8] را دریافت می کند. اما اگر موش در ورود به بخش تاریک کمتر از۱۲۰ ثانیه تاخیر داشته باشد، پس از ورود به بخش تاریک درب گیوتینی پشت سرش بسته شده و برای بار

1. inhibitory (passive) avoidanse apparatus
2. ketamine hydrochloride
3. xylazine
4. gauge
5. training day
6. testing day
7. Successful learning
8. Post-training

www.SID.ir

Archive of SID

دوم شوک دریافت می کند و پس از خارج کردن آن از دستگاه و گذشت ۲ دقیقه دوباره مورد امتحان قرار می گیرد. در صورت کسب یادگیری موفق از دستگاه خارج شده و تزریق بعد از آموزش را دریافت می کند. در صورت عدم یادگیری در بار دوم موش از ادامه آزمایش حذف می شد. آزمون ۲۴ ساعت پس از مرحله آموزش انجام می شود. ۵ دقیقه قبل از انجام تست تزریق دارو انجام می شود و در مواقعی که باید دو دارو تزریق شوند، بلافاصله بعد از تزریق اول، داروی دوم تزریق می شود. برای بررسی حافظه، هر موش، همانند روز اول، در بخش سفید دستگاه قرار گرفته، درب کشویی بعد از ۵ ثانیه باز شده و زمان تاخیر حیوان در ورود به بخش تاریک دستگاه به عنوان معیاری برای بررسی میزان حافظه در نظر گرفته می شود. بیشترین زمان تاخیر برای ورود به بخش تاریک (محل دریافت شوک) که به عنوان حافظه کامل شناخته می شود ۳۰۰ ثانیه در نظر گرفته می شود.

داروهای مورد استفاده در این تحقیق عبارت بودند از اسکوپولامین[1] ، فنیل افرین[2] ، پرازوسین[3] ، کلونیدین[4] و یوهمبین[5] (سیگما ، آمریکا) که تمامی داروها بلافاصله قبل از آزمایش در سرم فیزیولوژیک ۰/۹ درصد حل گردیدند. در مرحله تزریق، پس از برداشتن سیم داخل کانول راهنما، سر سوزن ۲۷G دندانپزشکی در داخل کانول راهنما ی G ۲۲ قرار داده شده و در هر کانول ۰/۵ میکرولیتر دارو در مدت۶۰ ثانیه تزریق می شد. پس از کشتن حیوان ها توسط کلروفرم با تزریق رنگ متیلن بلو ۱٪ (۰/۵ µl) به درون هر دو کانول، مغز از درون جمجمه بیرون آورده شده، درون فرمالین ۱۰ درصد قرار می گرفت. پس از یک هفته، محل ورود کانول به مغز به وسیله میکروسکوپ لوپ مورد مطالعه قرار می گرفت. (شکل ۱)

نمره حافظه هر گروه به صورت میانگین و انحراف معیار استاندارد (Mean ± S.E.M) ثبت می گردید. به منظور تعیین وجود اختلاف معنا دار بین گروه ها، از روش تحلیل واریانس یک طرفه[6] و آزمون توکی[7] استفاده گردید. برای انجام محاسبات آماری از نرم افزار SPSS و رسم نمودارها از نرم افزار Sigma plot استفاده شد .

تیمارهای دارویی و آزمایش های انجام شده

۱- آزمایش اول: بررسی تاثیر تزریق اسکوپولامین بر روی حافظه اجتنابی مهاری.

هفت گروه حیوان در این آزمایش به کار رفت. گروه اول بلافاصله پس از آموزش، سالین (۱ µl/rat) را به صورت درون مغزی به داخل هیپوکامپ پشتی دریافت کردند. سه گروه دیگر مقادیر مختلف اسکوپولامین (۲ ، ۰/۵ ، ۰/۲۵ µg/rat) را بلافاصله پس از آموزش به صورت درون مغزی به داخل هیپوکامپ پشتی دریافت کردند، در روز آزمون این چهار گروه، ۵ دقیقه قبل از آزمون، سالین (۱ µl/rat) را به صورت درون مغزی به داخل هیپوکامپ پشتی دریافت کردند. سه گروه باقیمانده بلافاصله بعد از آموزش، اسکوپولامین (۲ µg/rat) را دریافت کردند و در روز آزمون مقادیر مختلف اسکوپولامین (۲، ۰/۵، ۰/۲۵ µg/rat) را ۵ دقیقه قبل از آزمون به صورت درون مغزی به داخل هیپوکامپ پشتی دریافت کردند. در روز آزمون میزان حافظه مهاری اجتنابی گروههای مختلف حیوانی مورد مطالعه و اندازه گیری قرار گرفت. هر ستون نمایانگر میانگین ± خطای استاندارد مربوط به ۸ موش در هر گروه است (در هر گروه ۸ حیوان استفاده شد) (شکل ۲).

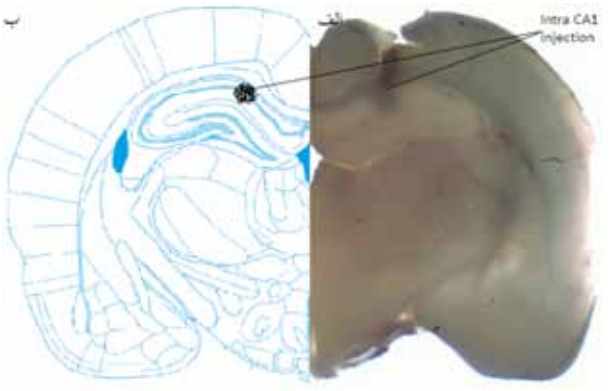
۲- آزمایش دوم: بررسی تاثیر تزریق درون مغزی فنیل افرین بر حافظه اجتنابی تخریب شده ناشی از اسکوپولامین.

در این آزمایش هفت گروه حیوان به کار رفت. گروه اول سالین (۱ µl/rat) را بلافاصله بعد از آموزش و پنج دقیق قبل از آزمون دریافت نمود. شش گروه باقیمانده بلافاصله بعد از آموزش، اسکوپولامین (۲ µg/rat) را دریافت کردند و در روز آزمون سالین (۱ µl/rat) یا اسکوپولامین (۰/۲۵ µg/rat) یا فنیل افرین (۰/۵µg/rat، ۰/۲۵) به همراه سالین (۱ µl/rat) و یا اسکوپولامین (۰/۲۵ µg/rat) به همراه فنیل افرین (۰/۵ µg/rat ، ۰/۲۵) پنج دقیقه قبل از آزمون به صورت درون مغزی به داخل هیپوکامپ پشتی دریافت داشتند. ۲۴ ساعت بعد از آموزش در روز تست میزان حافظه مهاری

1. scopolamine
2. phenylephrine
3. prazosin
4. clonidine
5. yohimbine
6. ANOVA
7. Tukey ś test

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۱- عکس مقطع بافتی مربوط به کانول گذاری در ناحیه CA1 (الف) و شکل شماتیک برگرفته از اطلس پاکسینوس که محل ناحیه CA1 در آن مشخص شده است (ب)

اجتنابی گروههای مختلف حیوانی مورد مطالعه و اندازه گیری قرار گرفت. هر ستون نمایانگر میانگین ± خطای استاندارد مربوط به ۸ موش در هر گروه است در هر گروه ۸ حیوان استفاده شد. (شکل ۳).

۳- آزمایش سوم: بررسی تاثیر تزریق درون مغزی کلونیدین بر حافظه اجتنابی تخریب شده ناشی ازاسکوپولامین. در این آزمایش هفت گروه حیوان به کار رفت. گروه اول سالین (۱ µl/rat) را بلافاصله بعد از آموزش و پنج دقیق قبل از آزمون دریافت نمود. شش گروه باقیمانده بلافاصله بعد از آموزش اسکوپولامین (۲ µg/rat) را دریافت کردند و در روزآزمون سالین (۱ µl/rat) یا اسکوپولامین (۰/۲۵ µg/rat) یا کلونیدین (۰/۲۵ ،۰/۵۰µg/rat) به همراه سالین (۱ µl/rat) و یا اسکوپولامین (۰/۲۵ µg/rat) را به همراه کلونیدین (۰/۲۵ ،۰/۵۰µg/rat) را پنج دقیقه قبل از آزمون به صورت درون مغزی به داخل هیپوکامپ پشتی دریافت داشتند. ۲۴ ساعت بعد از آموزش در روز تست میزان حافظه مهاری اجتنابی گروههای مختلف حیوانی مورد مطالعه و اندازه گیری قرار گرفت. هر ستون نمایانگر میانگین ± خطای استاندارد مربوط به ۸ موش در هر گروه است در هر گروه ۸ حیوان استفاده شد. (شکل ۴).

۴- آزمایش چهارم: بررسی تاثیر تزریق درون مغزی پرازوسین و یوهیمبین بر یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین. در این آزمایش پنج گروه حیوان به کار رفت. تمامی گروه ها در روز آموزش اسکوپولامین (۲ µg/rat) را بلافاصله بعد از آموزش دریافت کردند. در روز آزمون، یکی از گروه ها سالین (۱ µl/rat) بعلاوه اسکوپولامین (۲ µg/rat)، دو گروه دیگر مقادیر مختلف پرازوسین (۲ ، ۱ µg/rat) بعلاوه اسکوپولامین (۲ µg/rat) و دو گروه باقیمانده مقادیر مختلف یوهیمبین (۲ ، ۱ µg/rat) بعلاوه اسکوپولامین (۲ µg/rat) را به صورت درون مغزی به داخل هیپوکامپ پشتی، پنج دقیقه قبل از آزمون دریافت داشتند. ۲۴ ساعت بعد از آموزش در روز تست میزان حافظه مهاری اجتنابی گروههای مختلف حیوانی مورد مطالعه و اندازه گیری قرار گرفت. هر ستون نمایانگر میانگین ± خطای استاندارد مربوط به ۸ موش در هر گروه است در هر گروه ۸ حیوان استفاده شد. (شکل ۵).

یافته ها

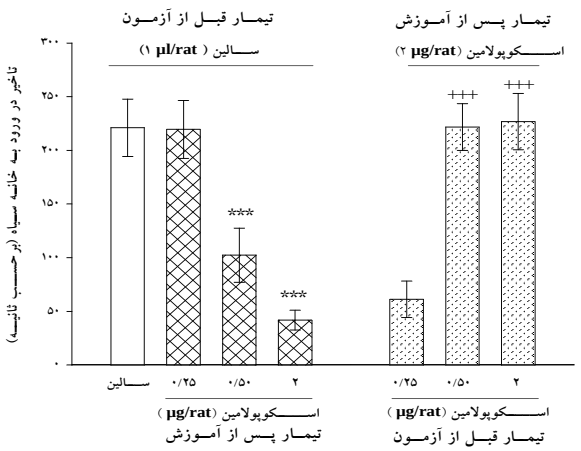
مقطع بافتی مربوط به ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی که نشان دهنده محل قرار گیری صحیح کانول در مقایسه با شکل شماتیک برگرفته از اطلس پاکسینوس می باشد. لازم به ذکر است که تنها داده های مربوط به حیواناتی که محل جراحی آنها در مقایسه با اطلس پاکسینوس صحیح بود، در آنالیز آماری مورد استفاده قرار گرفت (شکل ۱). آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تزریق پس از آموزش اسکوپولامین(۲ ، ۰/۵ µg/rat)، در مقایسه با حیواناتی که سالین دریافت نمودند، سبب تخریب حافظه در روز آزمون گردید [$F(۳، ۲۸)$ ۱۶/۴۷، $p<۰/۰۰۱$].

انجام آزمون مکمل توکی نشان داد که تزریق پس از آموزش اسکوپولامین (۲ ،۰/۵ µg/rat) تاخیر ورود به خانه سیاه (محل شوک)، یا به اصطلاح میزان حافظه را در ۲۴ ساعت بعد کاهش داده است.

بنابراین می توان نتیجه گرفت که اسکوپولامین قادر است فراموشی را القاء کند. برای آنکه دریابیم که آیا اسکوپولامین می تواند یادگیری وابسته به وضعیت را ایجاد نماید، از تزریق پیش از آزمون مقادیر مختلف اسکوپولامین در حیواناتی که در روز آموزش مقدار (۲ µg/rat) اسکوپولامین دریافت کردند استفاده شد. آزمون مکمل توکی نشان داد که تزریق مقادیر (۲ ، ۰/۵ µg/rat) اسکوپولامین در مرحله پیش از آزمون، توانست تخریب حافظه ناشی از تزریق پس از آموزش مقدار

www.SID.ir

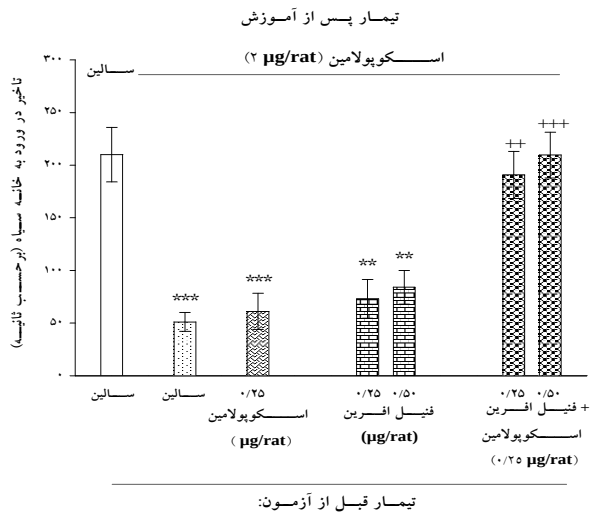
Archive of SID



شکل ۲- آثار تزریق پس از آموزش و پیش آزمون اسکوپولامین بر حافظه اجتنابی مهاری . ۰/۰۰۱ >P*** در مقایسه با گروه سالین/ سالین و ۰/۰۰۱ > P+++ در مقایسه با سالین/ اسکوپولامین(µg/rat ۲) می باشد.

(µg/rat ۲) اسکوپولامین را مهار کند و یادگیری وابسته به وضعیت ایجاد نماید [F (۳، ۲۸) ۱۴/۷۱، p < ۰/۰۰۱]. اکنون می توان برای بررسی اثرات عوامل آدرنرژیکی بر فراموشی ناشی از اسکوپولامین و همچنین یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین، از این مدلهای حیوانی استفاده نمود. (شکل ۲).

تحلیل واریانس یک طرفه مشخص نمود که تزریق مقادیر مختلف فنیل افرین (۰/۵ µg/rat ، ۰/۲۵) و اسکوپولامین (۰/۲۵ µg/rat) به تنهایی درون ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی قبل از آزمون به حیواناتی که در روز آموزش سالین دریافت کرده بودند، هیچ تغییر معنی داری در رابطه با زمان تأخیر ورود به خانه سیاه (محل شوک) – (Step Through Latency) یا به اصطلاح میزان حافظه در مقایسه با گروه کنترل (سالین – سالین) ایجاد نکرده است [F (۳، ۲۸) =۱/۲۴، p > ۰/۰۵] چون این مقادیر دوزهای غیر موثرند یعنی خود به تنهایی قادر به بهبود حافظه تخریب شده نمی باشند. بعلاوه تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون مکمل توکی نشان می دهد که بکار بردن مقادیر مختلف فنیل افرین (۰/۵ µg/rat ، ۰/۲۵) به همراه مقدار غیر موثر اسکوپولامین (۰/۲۵ µg/rat) قادر به بهبود حافظه تخریب شده با اسکوپولامین روز آموزش (۲ µg/rat) می باشد و در روز آزمون توانست فراموشی ناشی از اسکوپولامین (۲ µg/rat) در روز آموزش را بهبود بخشیده و سبب مهار فراموشی ناشی از اسکوپولامین و القاء یادگیری وابسته به وضعیت شود



شکل۳- اثر فنیل افرین بر حافظه اجتنابی تخریب شده با اسکوپولامین.
۰/۰۰۱ > P*** ، ۰/۰۱ > P** در مقایسه با گروه سالین/ سالین و ۰/۰۰۱ > P^{+++} ، ۰/۰۱ > P^{++} در مقایسه با اسکوپولامین (µg/rat ۲) / اسکوپولامین (µg/rat ۰/۲۵) می باشد.

[F(۵، ۴۲) =۵/۸۴، p < ۰/۰۵]. کلونیدین آگونیست گیرنده-های آلفا -۲- آدرنرژیک می باشد و سبب تحریک گیرنده های آلفا -۲- آدرنرژیک می شود.

در آزمایش حاضر، این موضوع مورد بررسی قرار گرفت که تزریق مقادیر مختلف کلونیدین و تحریک گیرنده های آلفا-۲- آدرنرژیک ناحیهCA1 هیپوکامپ پشتی، همانند فنیل افرین و تحریک گیرنده های آلفا -۱-آدرنرژیک بر فرایندهای تشکیل حافظه و یادگیری تاثیری دارد یا خیر. تحلیل واریانس یک طرفه مشخص نمود که بکار بردن کلونیدین (µg/rat ۰/۵) به تنهایی قبل از آزمون یا به همراه دوز غیر موثر اسکوپولامین (µg/rat ۰/۲۵) در روز آزمون می تواند فراموشی ناشی از اسکوپولامین (µg/rat ۲) در روز آموزش را بهبود بخشیده و سبب مهار فراموشی ناشی از اسکوپولامین و القاء یادگیری وابسته به وضعیت شود[F (۵، ۴۲) = ۱۳/۵۴، p < ۰/۰۰۱]. آزمون مکمل توکی نشان داد که کلونیدین (µg/rat ۰/۵) به تنهایی و به همراه مقدار غیر موثر اسکوپولامین (µg/rat ۰/۲۵) می تواند حافظه تخریب شده با اسکوپولامین روز آموزش را اصلاح کند.

پرازوسین و یوهیمبین، آنتاگونیست گیرنده های آلفا -۱ و ۲- آدرنرژیک هستند که توقف فعالیت این گیرنده ها قادر است اثرات متعددی را در سیستم عصبی مرکزی القاء کند، آنچه که تا به امروز در مورد اثرات مصرف پرازوسین و یوهیمبین بر

www.SID.ir

Archive of SID

فرایندهای حافظه و یادگیری پیشنهاد شده است، مهار این فرایندهاست با در نظر گرفتن نتایج به دست آمده از اثرات فنیل افرین و کلونیدین در آزمایشات قبلی، در آزمایش حاضر اثرات تزریق دو طرفه پرازوسین و یوهیمبین به درون ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی بر روی یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین مورد بررسی قرار گرفت.

تزریق مقادیر مختلف پرازوسین (۱، ۲ µg/rat) و یوهیمبین (۱، ۲ µg/rat) در روز آزمون همراه با اسکوپولامین (۲ µg/rat) به حیواناتی که در روز آموزش اسکوپولامین (۲ µg/rat) دریافت کرده بودند، موجب فراموشی گردید و در واقع یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین را مهار کرد. بعلاوه آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که بکار بردن پرازوسین و یوهیمبین قبل از آزمون، بازگشت حافظه القاء شده با اسکوپولامین روز آزمون را در موشهای که در روز آموزش نیز تحت تاثیر اسکوپولامین قرار داشتند، کاهش می دهد. آزمون مکمل توکی نشان داد که پرازوسین (۱، ۲ µg/rat) و یوهیمبین(۱، ۲ µg/rat) می توانند یادگیری وابسته به وضعیت القاء شده با اسکوپولامین را مهار نمایند [$p <$ ۰/۰۰۱ ، $F(۴، ۳۵) =$ ۱۶/۲۸]. آزمون مکمل توکی نشان داد که پرازوسین (۱، ۲ µg/rat) و یوهمبین (۱، ۲ µg/rat) می توانند یادگیری وابسته به وضعیت القاء شده با اسکوپولامین را مهار نمایند.

بحث

حافظه که بعضی از مواقع بوسیله تغییرات در رفتار حیوان بعد از یادگیری سنجیده می‌شود؛ منعکس کننده فرایندهای زیادی شامل اکتساب، به رمز درآوردن، تثبیت، به یادآوری و عملکرد می‌باشد [۱].

مطالعات فارماکولوژی متعدد نشان می دهند که اسکوپولامین باعث تخریب حافظه و یادگیری در مدلهای مختلف یادگیری می شود و این تخریب مستقیماً با کاهش عملکرد سیستم کولینرژیک درارتباط می باشد. در بسیاری از مطالعات رفتاری صورت گرفته نشان داده شده است که اثرات آنتاگونیست موسکارینی کولینرژیک بسیار مشابه اثرات ایجاد شده توسط تخریب هیپوکامپ می باشد [۳۲]. همچنین تخریب یا عملکرد معیوب نورونهای کولینرژیک ارتباط تنگاتنگی با نقص های شناختی ایجاد شده در بیماران آلزایمری دارد [۱۱] گیرنده های موسکارینی از M1 تا M5 وجود دارند. اتصال استیل کولین به گیرنده های موسکارینی بسته به نوع گیرنده-های موسکارینی مسیرهای انتقال سیگنال متفاوتی را فعال می کند و دو مسیر عمده ی انتقال سیگنال از این گیرنده ها عبارتند از: الف) مهار فعالیت آدنیلات سیکلاز و بدنبال آن کاهش سطح cAMP و ب) فعال کردن فسفاتیدیل اینوزیتول برای تشکیل دی اسیل گلیسرول[1] و اینوزیتول تری فسفات[2] [۱۲] و اسکوپولامین با مهار انتقال سیگنال از طریق گیرنده-های موسکارینی باعث القاء فراموشی می شود [۳۲] .

با تزریق دارو فورا بعد از تمرین دادن حیوان، اثر دارو بر روی تثبیت و استحکام اطلاعات[3] نامیده می شود و چنانچه تزریق دارو قبل از آزمون حافظه انجام گیرد، بر روی برگشت حافظه[4] موثر است [۱] و در مطالعه حاضر قرار شد اثر داروها روی تثبیت اطلاعات و برگشت حافظه مورد تحقیق صورت گیرد. بر همین اساس تزریق اسکوپولامین پس از آموزش صورت گرفت تا در واقع اثر آن بر تثبیت اطلاعات و داروهای دیگر (اسکوپولامین و آلفا آدرنرژیک) هر کدام به تنهایی یا همراه با هم قبل از آزمون تزریق شدند تا اثر آنها بر برگشت حافظه مشخص شود.

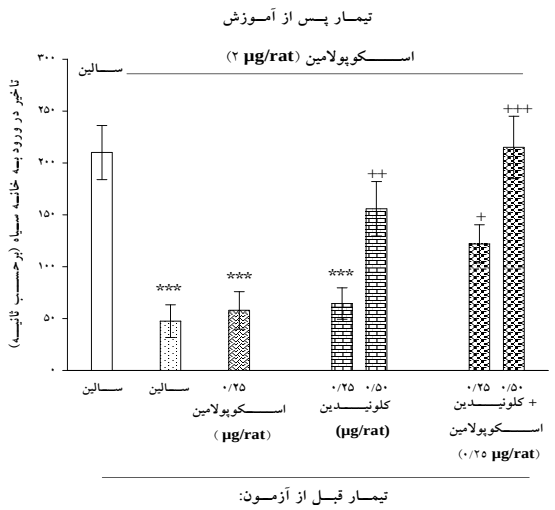
یافته های ما در این مطالعه نشان می دهد که تزریق اسکوپولامین پس از آموزش به داخل ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی باعث تخریب حافظه اجتنابی مهاری در روز آزمون می شود. نتایج مطالعه حاضر موافق با مطالعاتی می باشد که گزارش می نمایند استیل کولین یک میانجی عصبی مهم در زمینه حافظه و یادگیری می باشد [۷]. در ادامه مشاهده گردید که با مصرف همان مقدار از اسکوپولامین پیش از آزمون، تخریب حافظه ناشی از مصرف اسکوپولامین در روز آموزش مهار شده و یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین ایجاد می شود.

مشابه این پاسخ برای مورفین [۳۸]، لیتیوم [۳۷] و

1. DAG
2. IP3
3. Consolidation
4. Recall

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۴ـ اثر کلونیدین بر حافظه اجتنابی مهاری و بر حافظه اجتنابی تخریب شده با اسکوپولامین. ۰/۰۰۱ > P*** در مقایسه با گروه سالین/ سالین و ۰/۰۰۱ > P^{+++} ، ۰/۰۱ > P^{++} در مقایسه با اسکوپولامین (µg/rat ۲) / اسکوپولامین (µg/rat ۰/۲۵) می باشد.

هیستامین [۳۵] مشاهده می شود و نشان می دهد که اسکوپولامین وضعیتی را در حافظه ایجاد می کند که در آن شرایط حیوان قادر به یادگرفتن و یادآوردن پاسخی خاص می باشد، که به آن یادگیری وابسته به وضعیت گفته می شود. یادگیری وابسته به وضعیت پدیده ای است که در حضور یک دارو ایجاد یا آموزش داده می شود و به یاد آوری اطلاعات تازه کسب شده تنها در شرایطی صورت می گیرد که فرد از لحاظی حسی و فیزیولوژیک در همان شرایطی قرار گیرد که اطلاعات در همان شرایط کد شده است [۱۶, ۲۳, ۲۸]، در طول ۳۰ سال گذشته، این نوع یادگیری در مورد تعداد زیادی از داروها از جمله محرکهای دستگاه عصبی مرکزی، آرامش بخشها، اپیوئیدها و داروهای توهم زا و در گونه های مختلف حیوانی و حتی انسان گزارش شده است.

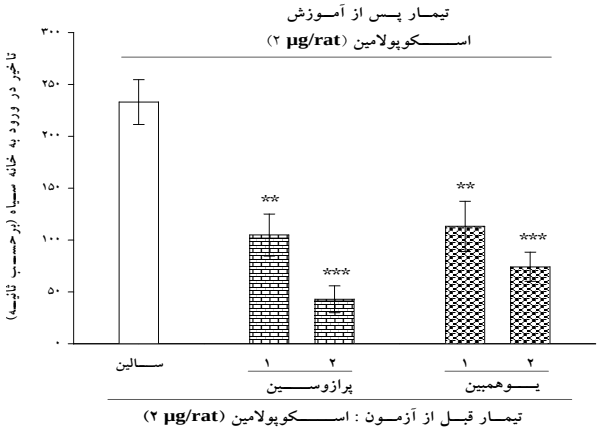
نشان داده شده است نورونهای بالارو نورآدرنرژیک که از لوکوس سرولئوس منشأ می گیرند و نواحی مختلف مغز از جمله نئوکورتکس و هیپوکامپ را عصب دهی می نمایند در سازگاری رفتاری، توجه و تسهیل پردازش محرک های حسی جدید نقش دارند [۳, ۶] .

نتایج بدست آمده در این تحقیق همچنین آشکار نمود که یکی از دوزهای کلونیدین بکار رفته در این مطالعه باعث بهبود حافظه تخریب شده با تزریق اسکوپولامین پس از آموزش می شود اما فنیل افرین در مقادیر بکار رفته در این تحقیق قادر به بهبود حافظه تخریب شده با اسکوپولامین نمی باشد و به عبارتی تغییری را در زمان ورود به خانه سیاه (محل شوک) نسبت به حیوانات گروه کنترل ایجاد نکرد زیرا مقادیر غیر موثر دارو می باشند که به تنهایی اثری ندارند. به علاوه مطالعه حاضر نشان داد که مصرف همزمان مقادیر غیر موثر فنیل افرین یا کلونیدین به درون ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی همراه با تزریق مقدار غیر موثر اسکوپولامین (µg/rat ۰/۲۵) که به تنهایی قادر به ایجاد یادگیری وابسته به وضعیت نمی باشد، به حیواناتی که در روز آموزش دوز موثر اسکوپولامین (۲µg/rat) را دریافت کرده بودند و دچار فراموشی شده بودند، سبب بهبود عملکرد حافظه و تقویت یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین گردید. پاسخ ایجاد شده با اسکوپولامین به علاوه آگونیست گیرنده های آلفا-۱ یا آلفا-۲ نشان دهنده وجود یک اثر سینرژیک بین اسکوپولامین و آگونیست گیرنده های آلفا آدرنرژیک می باشد. بنابراین مکانیسمهای رسپتورهای آلفا ۱و۲ نورآدرنرژیک ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی ممکن است در این جواب درگیر باشند و این نتایج، نقش گیرنده های آلفا آدرنرژیک هیپوکامپ پشتی را در یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین نشان می دهد. به عبارت دیگر این یافته ها تایید مطالعاتی است که نشان دهنده نقش سیستم آدرنرژیک [۲۰] و همچنین دخالت گیرنده های آلفا آدرنرژیک [۲۵] در تنظیم عمل حافظه می باشد. تحقیقات زیادی نشان می دهند که تزریق آگونیست های آدرنرژیک به مانند اپی نفرین [۱۵]، آمفتامین [۲۱] و فنیل افرین [۱۴] باعث تقویت حافظه در مدل هایی می شود که دارای نقص در حافظه می باشند. همچنین فنیل افرین به عنوان آگونیست آلفا - ۱- آدرنوسپتور، حافظه اجتنابی را از طریق گیرنده های آلفا-۱- پس سیناپسی افزایش می دهد [۸].

همچنین مطالعات پیشین نشان داده است که آگونیست گیرنده آلفا-۱- آدرنرژیک ، فنیل افرین باعث تقویت بازخوانی حافظه می شود [۱۰] . مطالعات فارماکولوژیکی نشان می دهد که گیرنده های آلفا-۱- آدرنرژیک به صورت غالب پس سیناپسی می باشند [۱۴]. گیرنده های α_1، پلی فسفواینوزیتید هیدرولیز را تحریک می کنند، که موجب ایجاد اینوزیتول ۵ و ۴، ۱ تری فسفات (IP_3) و دی آسیل گلیسرول(DAG) می شود. G_q خانواده G پروتئینها ، گیرنده α_1 را با فسفولیپاز C

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۵ ـ اثر پرازوسین و یوهمبین بر روی یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین. ۰/۰۰۱ > ***P ، ۰/۰۱ > **P در مقایسه با گروه اسکوپولامین (µg/rat ۲) / اسکوپولامین (µg/rat ۲) می باشد.

جفت می کنند. IP_3 آزاد شدن Ca^{++} ذخیره شده در مخازن سلول را تحریک می کند و این امر سبب افزایش غلظت سیتوپلاسمی Ca^{++} آزاد و فعال شدن انواع پروتئین کینازهای وابسته به کلسیم می شود. فعال شدن این گیرنده ها می تواند موجب افزایش جریان کلسیم میان غشای پلاسمایی سلولها شود. اینوزیتول ۱و۴و۵ تری فسفات به طور پی در پی فسفوریله می شود که نهایتا موجب ایجاد یک اینوزیتول آزاد می گردد. DAG نیز پروتئین کیناز C را فعال می کند که خود فعالیت بسیاری از مسیرهای پیام رسانی را تغییر می دهد. علاوه بر این، گیرنده های α_1 مسیرهای انتقال پیامی (Signal transduction)را فعال می کنند [۲۰].گیرنده های آلفا–۲– آدرنرژیک می توانند به صورت پیش سیناپسی یا پس سیناپسی در نورون های هیپوکامپ و لوب پیشانی و همچنین به صورت اتورسپتور در لوکوس سرلئوس وجود داشته باشند [۳۱]. گیرنده های α_2 ، فعالیت آدنیلیل سیکلاز را مهار می کنند و موجب کاهش سطح cAMP داخل سلولی می شوند. علاوه بر این اثر که به خوبی به اثبات رسیده است، فعال شدن گیرنده های α_2 در مسیرهای پیامی اضافی نیز استفاده می گردد، که این مسیرها عبارتند از تنظیم فعالیت کانال یونی و فعالیت آنزیمهای مهمی که در مسیرهای انتقال پیام درگیرند. مهار آدنیلیل سیکلاز توسط α_2 از طریق پروتئین مهارکننده تنظیمی به نام G_i که گیرنده α_2 را به آدنیلیل سیکلاز مهار شده جفت می کند اعمال می شود [۲۱, ۳۱].

بنابراین اثرات کلونیدین بر روی حافظه می تواند از طریق گیرنده های پیش سیناپسی یا پس سیناپسی آلفا–۲– آدرنرژیک میانجی گری شود. نتایج ما شاید موافق با مطالعات پیشینی باشد که نشان می دهد کلونیدین به صورت مؤثری اختلالات حافظه القا شده با آنتاگونیست گیرنده های NMDA را اصلاح می نماید. اثرات آنتاگونیست های گیرنده های NMDA بر روی حافظه احتمالاً از طریق هیپوکامپ میانجی گری می شود چرا که تزریق این آنتاگونیست ها به هیپوکامپ باعث تخریب حافظه می شود [۴, ۳۳].

در این مطالعه همچنین اثر تزریق قبل از آزمون آنتاگونیست گیرنده آلفا_۱_ آدرنرژیک ، پرازوسین یا آنتاگونیست گیرنده آلفا_۲_ آدرنرژیک، یوهیمبین در حضور اسکوپولامین بر روی حافظه مورد بررسی قرار گرفت. نتایج ما نشان می دهد در حیواناتی که اسکوپولامین (µg/rat ۲) را پس از آموزش و قبل از آزمون دریافت کرده بودند تزریق پرازوسین یا یوهیمبین بهبود حافظه القا شده با اسکوپولامین روز آزمون را کاهش می دهد. در واقع پرازوسین و یوهیمبین به صورت معنی داری یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین را مهار می نماید. این نتایج شاید نشان دهنده این باشد که یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین از طریق گیرنده های آلفا_ آدرنرژیک در هیپوکامپ میانجی گری می شود. تخریب حافظه القا شده با پرازوسین در این مطالعه شاید موافق با یافته های دیگری باشد که نشان می دهد پرازوسین باعث کاهش اکتساب حافظه می گردد [۲۲, ۲۶]. مطالعات دیگر نشان می دهند که در ماز آبی موریس تزریق قبل یا بعد از آموزش پرازوسین به استریاترمینالیس باعث تخریب اکتساب یا بازخوانی حافظه گردد فضایی می شود در حالیکه تزریق نوراپی نفرین به این ناحیه باعث پیشرفت اکتساب یا بازخوانی حافظه می گردد. این اثر تقویت کننده نوراپی نفرین با به کار بردن هم زمان پرازوسین تضعیف می گردد [۸]. در تحقیقی نشان داده شد که تزریق پس از آموزش پرازوسین به صورت درون بطنی باعث کاهش حافظه در موش های صحرایی می شود [۳۶]. به علاوه تزریق محیطی پرازوسین نیز باعث تخریب حافظه می گردد [۲۷]. مطالعات دیگری نیز نشان می دهند که یوهیمبین قادر به تخریب حافظهٔ فضایی فعال در میمون ها می شود و این نقص حافظه توسط آگونیست های آلفا–۲–آدرنرژیک اصلاح می گردد [۲]. با در نظر گرفتن اثرات تقویت کننده آگونیستهای

www.SID.ir

Archive of SID

گیرنده های آلفا-۱و آلفا-۲- آدرنرژیک بر روی حافظه و اثرات مخرب آنتاگونیست های آلفا-۱ و آلفا-۲- آدرنرژیک بر روی حافظه زمانی که همراه با اسکوپولامین به کار برده می شوند، این احتمال مطرح می شود که یادگیری وابسته به وضعیت اسکوپولامین با فعال شدن گیرنده های آلفا آدرنرژیک در ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی در ارتباط می باشد. هر چند آزمایشات بیشتری برای روشن شدن مکانیسم واقعی بر هم کنش اسکوپولامین و گیرنده های آلفا- آدرنرژیک لازم می باشد.

سپاسگزاری

بدین وسیله از زحمات مریم السادات شاهین که ما را در آماده سازی این مقاله یاری نموده اند و همچنین از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی گلستان تشکر و قدردانی می گردد.

References

[1] Abel T, Lattal KM, Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. **Curr Opin Neurobiol**, 11 (2001) 180-7.

[2] Arnsten AF, Goldman-Rakic PS, Alpha 2-adrenergic mechanisms in prefrontal cortex associated with cognitive decline in aged nonhuman primates. **Science**, 230 (1985) 1273-6.

[3] Aston-Jones G ,Rajkowski J ,Cohen J, Locus coeruleus and regulation of behavioral flexibility and attention. **Prog Brain Res**, 126 (2000) 165-82.

[4] Aura J, Riekkinen P, Jr., Blockade of NMDA receptors located at the dorsomedial prefrontal cortex impairs spatial working memory in rats. **Neuroreport**, 10 (1999) 243-8.

[5] Bartus RT, On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. **Exp Neurol**, 163 (2000) 495-529.

[6] Berridge CW, Waterhouse BD, The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. **Brain Res Brain Res Rev**, 42 (2003) 33-84.

[7] Blokland A, Acetylcholine: a neurotransmitter for learning and memory? **Brain Res Brain Res Rev**, 21 (1995) 285-300.

[8] Chen HC, Chen DY, Chen CC, Liang KC, Pre-and post-training infusion of prazosin into the bed nucleus of the stria terminalis impaired acquisition and retention in a Morris water maze task. **Chin J Physiol**, 47 (2004) 49-59.

[9] Clayton EC, Williams CL, Adrenergic activation of the nucleus tractus solitarius potentiates amygdala norepinephrine release and enhances retention performance in emotionally arousing and spatial memory tasks. **Behav Brain Res**, 112 (2000) 151-8.

[10] Coull JT, Pharmacological manipulations of the alpha 2-noradrenergic system. Effects on cognition. **Drugs Aging**, 5 (1994) 116-26.

[11] Coyle JT, Price DL, DeLong MR, Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. **Science**, 219 (1983) 1184-90.

[12] Dringenberg HC, Alzheimer's disease: more than a 'cholinergic disorder' evidence that cholinergic-monoaminergic interactions contribute to EEG slowing and dementia. **Behav Brain Res**, 115 (2000) 235-49.

[13] Fadda P, Robinson L, Fratta W, Pertwee RG, Riedel G, Scopolamine and MK801-induced working memory deficits in rats are not reversed by CBD-rich cannabis extracts. **Behav Brain Res**, 168 (2006) 307-11.

[14] Ferry B, Roozendaal B, McGaugh JL, Involvement of alpha1-adrenoceptors in the basolateral amygdala in modulation of memory storage. **Eur J Pharmacol**, 372 (1999) 9-16.

[15] Introini-Collison IB, Castellano C, McGaugh JL, Interaction of GABAergic and beta-noradrenergic drugs in the regulation of memory storage. **Behav Neural Biol**, 61 (1994) 150-5.

[16] Izquierdo I, Dias RD, Memory as a state dependent phenomenon: role of ACTH and epinephrine. **Behav Neural Biol**, 38 (1983) 144-9.

[17] Izquierdo I, McGaugh JL, Behavioural pharmacology and its contribution to the molecular basis of memory consolidation. **Behav Pharmacol**, 11 (2000) 517-34.

[18] Izquierdo I, Medina JH, Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. **Neurobiol**

www.SID.ir

Archive of SID

Learn Mem, 68 (1997) 285-316.

[19] Izquierdo LA, Vianna M, Barros DM, Mello e Souza T, Ardenghi P, Sant'Anna MK, Rodrigues C, Medinam JH, Izquierdo I, Short- and long-term memory are differentially affected by metabolic inhibitors given into hippocampus and entorhinal cortex. **Neurobiol Learn Mem**, 73 (2000) 141-9.

[20] Kobayashi K, Kobayashi T, Genetic evidence for noradrenergic control of long-term memory consolidation. **Brain Dev**, 23 Suppl 1 (2001) 16-23.

[21] Martinez JL, Jr., Vasquez BJ, Rigter H, Messing RB, Jensen RA, Liang KC, McGaugh JL, Attenuation of amphetamine-induced enhancement of learning by adrenal demedullation. **Brain Res**, 195 (1980) 433-43.

[22] Obersztyn M, Kostowski W, Noradrenergic agonists and antagonists: effects on avoidance behaviour in rats. **Acta Physiol Pol**, 34 (1983) 401-7.

[23] Overton DA, Basic mechanisms of state-dependent learning. **Psychopharmacol Bull**, 14 (1978) 67-8.

[24] Paxinos G, Watson C, The rat brain in stereotaxic coordinates ed. r ed. 1997, San Diego: Academic Press.

[25] Pussinen R, Nieminen S, Koivisto E, Haapalinna A, Riekkinen P, Sr., Sirvio J, Enhancement of intermediate-term memory by an alpha-1 agonist or a partial agonist at the glycine site of the NMDA receptor. **Neurobiol Learn Mem**, 67 (1997) 69-74.

[26] Riekkinen M ,Stefanski R ,Kuitunen J ,Riekkinen P, Jr., Effects of combined block of alpha 1-adrenoceptors and NMDA receptors on spatial and passive avoidance behavior in rats. **Eur J Pharmacol**, 300 (1996) 9-16.

[27] Scheiderer CL, Dobrunz LE, McMahon LL, Novel form of long-term synaptic depression in rat hippocampus induced by activation of alpha 1 adrenergic receptors. **J Neurophysiol**, 91 (2004) 1071-7.

[28] Shulz DE, Sosnik R, Ego V, Haidarliu S, Ahissar E, A neuronal analogue of state-dependent learning. **Nature**, 403 (2000) 549-53.

[29] Sirvio J, MacDonald E, Central alpha1-adrenoceptors: their role in the modulation of attention and memory formation. **Pharmacol Ther**, 83 (1999) 49-65.

[30] Stancampiano R, Cocco S, Cugusi C, Sarais L, Fadda F, Serotonin and acetylcholine release response in the rat hippocampus during a spatial memory task. **Neuroscience**, 89 (1999) 1135-43.

[31] Stuchlik A, Petrasek T, Vales K, Effect of alpha1-adrenergic antagonist prazosin on behavioral alterations induced by MK-801 in a spatial memory task in Long Evans rats. **Physiol Res**, (2008).

[32] Watts J, Stevens R, Robinson C, Effects of scopolamine on radial maze performance in rats. **Physiol Behav**, 26 (1981) 845-51.

[33] Yoshihara T, Ichitani Y, Hippocampal N-methyl-D-aspartate receptor-mediated encoding and retrieval processes in spatial working memory: delay-interposed radial maze performance in rats. **Neuroscience**, 129 (2004) 1-10.

[34] Zarrindast MR, Bakhsha A, Rostami P, Shafaghi B, Effects of intrahippocampal injection of GABAergic drugs on memory retention of passive avoidance learning in rats. **J Psychopharmacol**, 16 (2002) 313-9.

[35] Zarrindast MR, Fazli-Tabaei S, Khalilzadeh A, Farahmanfar M, Yahyavi SH, Cross state-dependent retrieval between histamine and lithium. **Physiol Behav**, 86 (2005) 154-63.

[36] Zarrindast MR ,Khodjastehfar E ,Oryan S ,Torkaman-Boutorabi A, Baclofen-impairment of memory retention in rats: possible interaction with adrenoceptor mechanism(s). **Eur J Pharmacol**, 411 (2001) 283-8.

[37] Zarrindast MR, Madadi F, Ahmadi S, Repeated administrations of dopamine receptor agents affect lithium-induced state-dependent learning in mice.**J Psychopharmacol**, (2008).

[38] Zarrindast MR, Rezayof A, Morphine state-dependent learning: sensitization and interactions with dopamine receptors. **Eur J Pharmacol**, 497 (2004) 197-204.

www.SID.ir