

مقاله پژوهشی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
جلد سوم، شماره اول، زمستان ۱۳۸۲

نقش سیستم گلوکوکورتیکوییدی هسته اکومبنس بر تعديل فرآیند حافظه و یادگیری در موش صحرایی

عباسعلی وفایی^{۱*}، علی جلال^۲، علی رشیدی پور^۳

خلاصه

سابقه و هدف: مطالعات قبلی نشان داده‌اند که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوییدی هسته اکومبنس احتمالاً در تعديل فرآیند ذخیره حافظه هیجانی دخیل می‌باشند. هدف این مطالعه تعیین تأثیر تزریق آگونیست و آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوییدی در هسته اکومبنس بر تعديل فرآیند یادگیری و حافظه (اکتساب، تثبیت و به خاطرآوری) در مدل یادگیری احترازی غیر فعال می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این پژوهش تجربی بر روی ۱۲۰ سر (در ۱۲ گروه) موش نر آلبینو از نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۲۰ گرم انجام شد. ابتدا به صورت دو طرفه روی هسته اکومبنس کانول راهنما گذاشته شد و یک هفته بعد، موش‌ها در دستگاه احترازی غیرفعال آموزش داده شدند. کورتیکوسترون به عنوان آگونیست (۱ میکروگرم در ۱ میکرولیتر به ازای هر طرف) و RU38486 به عنوان آنتاگونیست (۳ نانوگرم در ۱ میکرولیتر به ازای هر طرف) به صورت دو طرفه قبل و بلافصله بعد از آموزش و قبل از آزمون به خاطرآوری به داخل هسته فوق تزریق شد. گروه‌های کنترل به میزان هم حجم حلال دریافت نمودند. دو روز بعد آزمون به خاطرآوری انجام شد و در طی آن مدت زمانی که طول می‌کشید تا حیوان برای اولین بار وارد محفظه تاریک شود و کل زمانی که در محفظه روشن طی می‌نمود (در طی ۱۰ دقیقه آزمون) به عنوان معیار میزان حافظه در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد که تزریق آگونیست و آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکویید به داخل هسته اکومبنس به طور دو طرفه بلافصله بعد از آموزش به ترتیب موجب افزایش و اختلال در تثبیت حافظه می‌شود ($p < 0.05$). تزریق آن‌ها قبل از آموزش و قبل از آزمون به خاطرآوری تأثیر معنی‌داری بر فرآیند حافظه هیجانی نداشت ($p > 0.05$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوییدی هسته اکومبنس نقش مهمی در تثبیت اطلاعات تازه آموخته شده هیجانی در مدل احترازی غیر فعال دارند.

واژه‌های کلیدی: هسته اکومبنس، یادگیری و حافظه، کورتیکوسترون، RU38486، موش صحرایی

مقدمه

شواهد زیادی نشان می‌دهد که هسته اکومبنس به عنوان یک ساختار مهم مغزی در ناحیه مزانسفال، احتمالاً در

۱- استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان (نویسنده مسئول)

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

۳- دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

(۰/۳) میلی گرم به ازای هر کیلو گرم) بلا فاصله بعد از آموزش تأثیر آدرنالکتومی تقلیل پیدا می کند و تریق مستقیم RU28362 به عنوان آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوپید به داخل هسته قاعده ای - جانبی آمیگدال ذخیره حافظه را به صورت وابسته به دوز افزایش می دهد، در حالی که تخریب هسته اکومبنس این اثر را مهار می نماید. همچنین نشان داده شده است که حداقل بخشی از اثرات افزایش دهنگی حافظه توسط گلوکوکورتیکوپیدها ناشی از فعال شدن گیرنده گلوکوکورتیکوپید در نواحی مختلف مغزی از جمله احتمالاً اکومبنس می باشد. همچنین دیده شد که تخریب دو طرفه هسته اکومبنس یا استریاتر مینالیس (فیبرهای عصبی که از آمیگدال به هسته اکومبنس مرتبط است) اثرات تعدیل عصبی ناشی از تریق سیستمیک بعد از آموزش گلوکوکورتیکوپیدها را مهار می کند که پیشنهاد شده احتمالاً اطلاعات از هسته قاعده ای - جانبی آمیگدال و هیپوکمپ به هسته اکومبنس رله شده و در آنجا همگرایی پیدا نموده و در تثبیت حافظه نقش دارد. ضمناً تخریب هسته اکومبنس اثرات افزایشی حافظه ناشی از تریق گلوکوکورتیکوپیدها در هیپوکمپ و آمیگدال را در مدل یادگیری احترازی مهار می کند [۱۱، ۱۹].

بنابراین بر اساس یافته های فوق احتمال می رود که هسته اکومبنس یک ساختمن مهم مغزی باشد که در تعديل ذخیره حافظه توسط گلوکوکورتیکوپیدها شرکت می کند. شواهد نشان می دهد در طی مطالعات قبلی نقش گلوکوکورتیکوپیدها به شکل تزریق مستقیم در هسته اکومبنس بررسی نشده است از این رو هدف از این مطالعه بررسی نقش گیرنده های گلوکوکورتیکوپید در این ناحیه در مدل یادگیری احترازی غیرفعال می باشد.

مواد و روش ها

این پژوهش یک مطالعه تجربی بوده و در طی آن از ۱۲۰ سر (۱۲ گروه ده تایی) موش نر آلبینو از نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۲۰ گرم استفاده شد. موش ها در قفس های ۵ تایی و در یک اطاق با درجه حرارت ۲۲ درجه سانتی گراد و ۱۲ ساعت

پردازش حافظه مربوط به رویدادهای هیجانی نقش مهمی را بازی می کند و بیان نموده اند با توجه به ارتباطات مستقیم و غیرمستقیم این هسته با آمیگدال و هیپوکامپ به نظر می رسد که قسمتی از یک شبکه باشد که در یادگیری هیجانی دخیل است [۱۱].

همچنین مطالعات نشان داده اند که در جریان تحریک های هیجانی یک سری رویدادهای فیزیولوژیک ناشی از استرس (شامل فعال شدن بخش هایی از سیستم عصبی و تریج هورمون های اختصاصی) رخ می دهد که با اثر بر سیستم های مغزی موجب تعديل ذخیره حافظه کوتاه مدت و بلند مدت می شوند [۴، ۷]. یکی از هورمون های متریج ناشی از استرس و هیجان در موش صحرایی گلوکوکورتیکوپید است که در پاسخ به رفتارهای هیجانی از قشر غده فوق کلیه تریج می شود. گلوکوکورتیکوپیدها بسیار لیپوفیلیک هستند و فوراً وارد مغز شده و مستقیماً به دو نوع از گیرنده های داخل سلولی خود که عبارتند از: گیرنده میترالوکورتیکوپید و گلوکوکورتیکوپید متصل گردیده و اثرات خود را اعمال می کند [۱، ۲، ۲۰]. در مطالعه دیگری نشان داده شد که آموزش تحت مدل های مختلف یادگیری هیجانی، محور هیپو تالاموس-هیپوفیز- قشر غدد فوق کلیوی را فعال می کند، در نتیجه گلوکوکورتیکوپیدها (برای مثال کورتیکوسترون) در موش به وسیله قشر آدرنال تریج شده و اثر فوری بر پاسخ های رفتاری و اثر طولانی مدت بر عوامل شناختی دارند [۶، ۱۸].

از طرفی یافته های قبلی نشان داده که تزریق بعد از آموزش آگونیست اختصاصی گلوکوکورتیکوپید (دگزامتاژون) به طور سیستمیک ذخیره حافظه را در مدل یادگیری احترازی مهاری افزایش می دهد [۱۰]. همچنین تزریق بعد از آموزش RU 28362 به عنوان آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوپید به داخل بطن جانبی با افزایش یادگیری در مدل یادگیری احترازی غیرفعال همراه است؛ از طرفی تزریق آنتاگونیست اختصاصی گیرنده گلوکوکورتیکوپید. "RU 38486"، بعد از آموزش به داخل بطن جانبی سبب اختلال حافظه در مدل یادگیری احترازی غیرفعال می شود [۱۲] و مشاهده شد که خارج کردن غدد فوق کلیه (آدرنالکتومی) ۴ تا ۵ روز قبل از آموزش با اختلال در حافظه همراه است و با تزریق دگزامتاژون

عبور می کرد. دستگاه در یک محل بدون صدا و رفت و آمد قرار گرفته بود.

۲- سازش یافتن: یک هفته پس از جراحی، حیوانات به طور تصادفی به گروه های مورد نظر تقسیم شدند و سپس به دستگاه عادت داده شدند. هر موش ابتدا در قسمت روش دستگاه پشت به درب قرار داده شد و وقتی که موش به طرف درب می چرخید درب باز می شد و اجازه داده می شد حیوان وارد قسمت تاریک شود. بلا فاصله درب بسته می شد و حیوان پس از چند ثانیه از قسمت تاریک گرفته و به قفس بازگردانیده می شد. این روش برای دو بار دیگر در فواصل ۳۰ دقیقه ای تکرار گردید.

۳- آموزش (اکتساب یادگیری): ۳۰ دقیقه بعد از بار سوم سازش یافتن، اکتساب یادگیری انجام شد. به دنبال وارد شدن موش به قسمت تاریک درب بسته شده و در موارد استفاده از کورتیکوسترون، چون فرض بر تقویت یادگیری می باشد و باید سعی شود که حد اقل یادگیری در حیوان ایجاد شود، بنابراین شوک الکتریکی با شدت $1/4$ میلی آمپر و به مدت $1/5$ ثانیه و در موارد استفاده از آنتاگونیست گلوکوکورتیکویید، چون فرض بر اختلال یادگیری می باشد سعی می شود که یادگیری به میزان حد اکثر ایجاد شود، بنابراین شوک الکتریکی با شدت 1 میلی آمپر و به مدت 3 ثانیه از طریق سیم های استیل تعییه شده در کف قسمت تاریک به حیوان اعمال شد [۱۴، ۱۹].

۴- نحوه آزمایش: در طی آزمایش ها اثر تزریق داروها در هسته اکومبنس به صورت دو طرفه بر اکتساب و تثبیت و به خاطرآوری اطلاعات در مدل احترازی غیرفعال در گروه های مختلف بود.

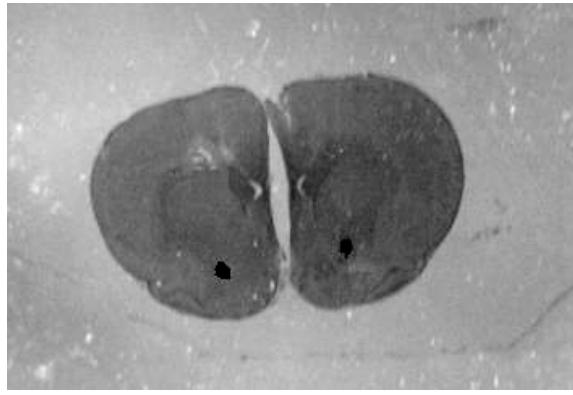
روش تزریق دارو: در زمان $10-5$ دقیقه قبل از آموزش و بلا فاصله بعد از آموزش، و همچنین $10-5$ دقیقه قبل از آزمون به خاطرآوری کورتیکوسترون (ساخت شرکت سیگما انگلیس) به میزان 1 میکروگرم در 1 میکرولیتر به ازای هر طرف، به عنوان آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکویید و RU38486 (ساخت شرکت ارگانون هلند) به میزان 3 نانوگرم در 1 میکرولیتر، به عنوان آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکویید به طور دو طرفه تزریق شد. برای تزریق از سرنگ هامیلتون 5 میکرولیتری و لوله پلی اتیلن استفاده شد. در یک سر لوله

تاریکی و 12 ساعت روشنایی نگهداری شدند و غذا و آب به طور آزادانه در اختیار آنها بود.

روش جراحی: موش ها با ترکیب دارویی کتامین (100 میلی گرم بازای هر کیلو گرم) و رمپوان (14 میلی گرم به ازای هر کیلو گرم) با تزریق داخل صفاقی بی هوش شدند. سپس جمجمه موش در دستگاه استریوتاکسی فیکس شده و دو کانول فلزی از جنس ضد زنگ (شماره 22 و طول 10 میلی متر) طبق اطلس پاکسینیوس^۱ و واتسون^۲ [۸] درست بالای هسته اکومبنس در هر طرف ($AP=+2$ mm و $ML=1.6$ mm و $DV=5$ mm از سطح جمجمه) قرار داده شدند. کانول ها با کمک دوپیج ظریف عینک و آکریل دندانپزشکی به استخوان جمجمه فیکس شد. برای جلوگیری از بسته شدن کانول ها، یک سیم ظریف از جنس مس که به روغن معدنی آغشته شده بود در داخل کانول قرار داده شد. بلا فاصله پس از جراحی برای جلوگیری از عفونت پنی سیلین به میزان 15000 - 30000 واحد به صورت عضلانی تزریق شد و تا زمان به هوش آمدن موش ها در درجه حرارت کنترل شده قرار داده شدند.

یادگیری احترازی غیر فعال: این نوع یادگیری نوعی شرطی شدن مهاری است که حیوان یاد می گیرد با مهار یک رفتار ویژه از دریافت محرک آسیب رسان اجتناب ورزد و بر این اساس از ورود به ناحیه تاریک اجتناب ورزد [۱۴].

۱- دستگاه و روش آموزش: دستگاه یادگیری احترازی غیرفعال یک محفظه پلکسی گلاس مکعب مستطیل با طول 91 سانتی متر، عرض 20 سانتی متر در قسمت بالا و 4 سانتی متر در قسمت کف و 20 سانتی متر ارتفاع بود. دستگاه توسط یک درب گیوتینی به دو قسمت روشن به طول 31 سانتی متر و تاریک 60 سانتی متر تقسیم شده بودند. در کف هر دو بخش میله های ضد زنگ به فاصله یک سانتی متر از هم قرار داشتند و کف قسمت تاریک دستگاه به یک مدار الکتریکی وصل بود که با روشن شدن کلید مدار، جریان الکتریکی با مدت، شدت و فرکانس مشخص از کف آن



شکل ۱: تصویر بافت شناسی از یک صفحه کرونال مغز موش که محل تزریق (که های سیاه رنگ) را در هسته اکسوبنس نشان می‌دهد.

بررسی آماری: نتایج با آزمون آماری تی تست و آزمون غیر پارامتریک Mann-Whitney آنالیز شدند و $p < 0.05$ به عنوان ملاک معنی دار بودن بین گروه های مورد آزمایش در نظر گرفته شد و مقادیر بدست آمده به صورت (میانگین \pm خطای استاندارد از میانگین) گزارش شد.

نتایج

آنالیز زمانی که طول می کشید تا حیوان برای اولین بار وارد قسمت تاریک شود در گروه های مختلف در طی مرحله آموزش عدم تفاوت بین گروه های مختلف را نشان داد که حاکی از همگونی و یکنواختی گروه های مختلف است (داده ها نشان داده نشده است).

نتایج قسمت اول (تزریق کورتیکوسترون):

پلی اتیلن یک سوزن تزریق (شماره ۲۷ با طول ۱۲ میلی متر) قرار داده شده بود که وارد کانول می شد و در سر دیگر سرنگ هامیلتون قرار می گرفت. تزریق با سرعت ۱ میکرولیتر در مدت ۶۰ ثانیه با کمک پمپ اتوماتیک صورت می گرفت و سوزن تزریق برای ۲ دقیقه برای جلوگیری از پس زدن مایع در داخل کانول باقی می ماند. ضمناً گروه های کنترل در زمان های مورد نظر هم حجم دارو و هیکل (سالین + اتانول ۰.۲٪) دریافت کردند. لازم به ذکر است که داروهای مزبور ابتدا در اتانول ۹۶٪ حل و سپس رقیق شد تا درصد اتانول به ۲٪ تقلیل یابد.

آزمون به خاطرآوری: در مدل یادگیری احترازی غیر فعال ۴۸ ساعت بعد از آموزش آزمون به خاطرآوری انجام شد. حیوان در قسمت روشن پشت به درب قرار داده شد و پس از چرخیدن موش به طرف درب، درب باز شد. زمانی که طول می کشید تا حیوان برای اولین بار وارد قسمت تاریک شود و کل مدت زمانی که حیوان در مدت ۶۰۰ ثانیه آزمون در قسمت روشن و تاریک به سر می برد یادداشت شد.

گروه های آزمایشی: گروه های ۱ و ۲ و ۳ که به ترتیب قبل، بلا فاصله بعد از آموزش و قبل از آزمون به خاطرآوری کورتیکوسترون دریافت نمودند.

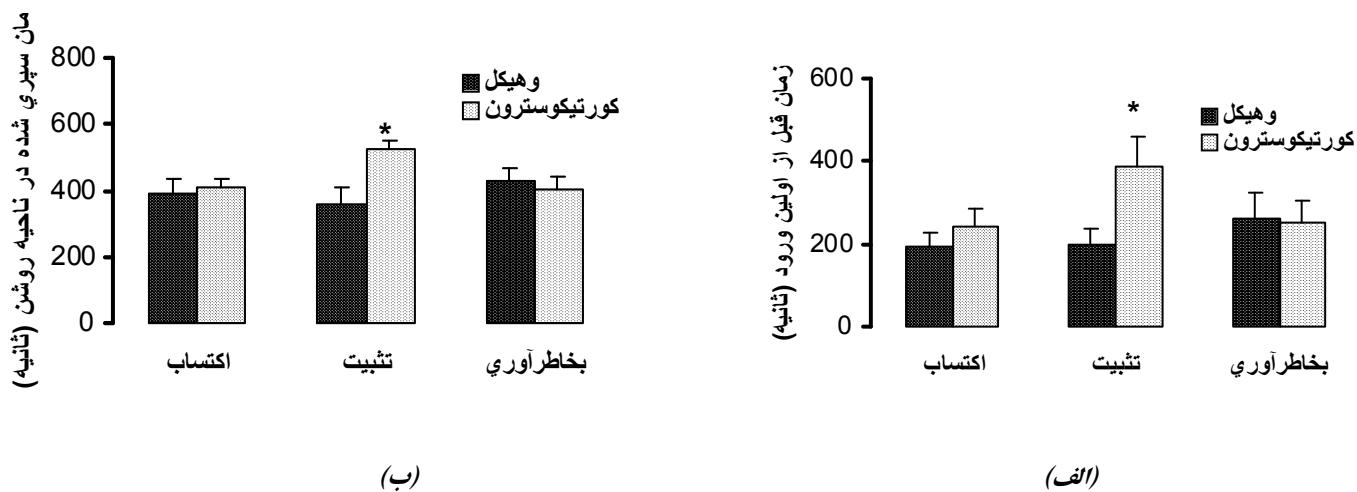
گروه های ۴ و ۵ و ۶ که به ترتیب قبل، بلا فاصله بعد از آموزش و قبل از آزمون به خاطرآوری کورتیکوسترون دریافت نمودند.

گروه های ۷، ۸ و ۹ که به ترتیب قبل، بلا فاصله بعد از آموزش و قبل از آزمون به خاطرآوری حلال دریافت نمودند.

گروه های ۱۰ و ۱۱ و ۱۲ که به ترتیب قبل، بلا فاصله بعد از آموزش و قبل از آزمون به خاطرآوری حلال دریافت نمودند.

بافت شناسی: برای پی بردن به محل قرار گرفتن کانول، بعد از کامل شدن آزمون های رفتاری موش ها با دوز بالایی از کتابین (۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) بی هوش شدند و مغز آنها خارج گشته و برای ۴۸ ساعت در فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. سپس مقاطع ۴۰ میکرومتری تهیه شد و با کریستال و یولت رنگ آمیزی شد و در زیر میکروسکوپ نوری مشاهده شد. داده های حیوان هایی که در آنها کانول در هسته مورد نظر قرار نکرفته بود از بررسی آماری حذف گردید (شکل ۱).

آنالیز داده‌ها مربوط به مدت زمان سپری شده قبل از اولین ورود به ناحیه تاریک و کل زمان صرف شده در ناحیه روشن طی ۶۰۰ ثانیه ارزیابی حاکی از این است که تزریق کورتیکوسترون بلافاصله بعد از آموزش در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری موجب تقویت ثبیت اطلاعات شده است ($p < 0.01$). ولی تزریق آن قبل از آموزش به طور دو طرفه به داخل هسته اکومبنس بر اکتساب اطلاعات و هم‌چنین تزریق آن قبل از آزمون به خاطرآوری در مقایسه با گروه حلال تفاوت معنی‌داری نشان نداد (نمودار ۱).

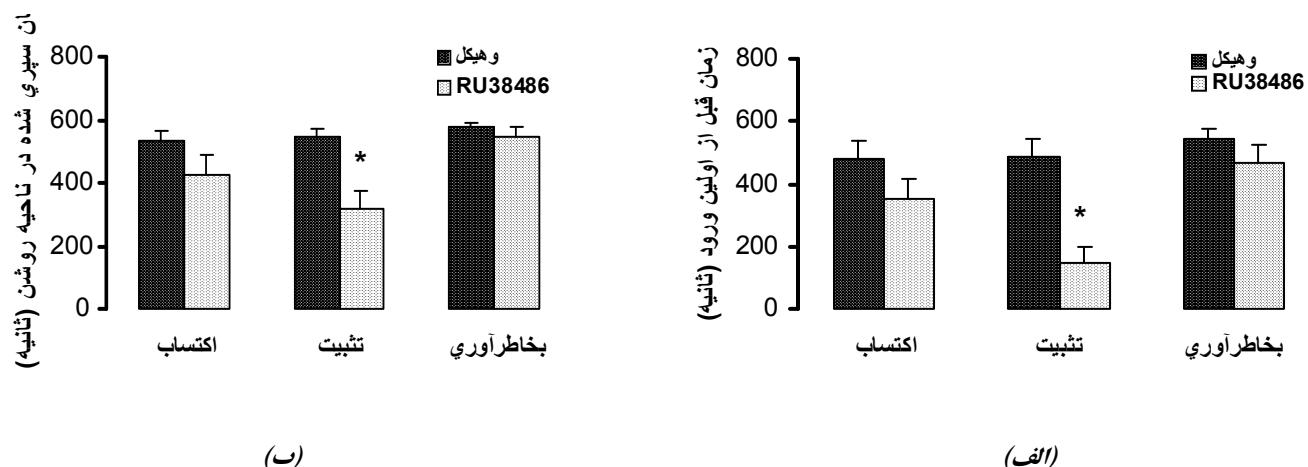


نمودار ۱: اثر تزریق کورتیکوسترون به داخل هسته اکومبنس را بر اکتساب، تثبیت و به خاطرآوری اطلاعات در مدل یادگیری احترازی غیرفعال، در مقایسه با گروه حلال نشان می دهد. (الف) مدت زمان سپری شده قبل از اولین ورود به ناحیه تاریک. (ب) کل زمان سپری شده در ناحیه روشن طی ۶۰۰ ثانیه ارزیابی. *: اختلاف معنی دار بین گروه کورتیکوسترون و حلال با $p < 0.01$.

اختلاف در تثبیت اطلاعات شده است ($p < 0.01$) ولی تزریق آن قبل از آموزش بر اکتساب و تزریق آن از قبل از آزمون به خاطرآوری در مقایسه با گروه حلال تاثیر معنی داری نداشت (نمودار ۲).

نتایج قسمت دوم (تزریق RU38486):

آنالیز داده ها مربوط به مدت زمان سپری شده قبل از اولین ورود به ناحیه تاریک و کل زمان صرف شده در ناحیه روشن حاکی از این است که تزریق RU38486 بلا فاصله بعد از آموزش در مقایسه با گروه حلال به طور معنی داری موجب



نمودار ۲: اثر تزریق RU38486 به داخل هسته اکومبنس را بر اکتساب، تثبیت و به خاطرآوری اطلاعات در مدل یادگیری احترازی غیرفعال، در مقایسه با گروه حلال نشان می دهد. (الف) مدت زمان سپری شده قبل از اولین ورود به ناحیه تاریک. (ب) کل زمان سپری شده در ناحیه روشن طی ۶۰۰ ثانیه ارزیابی. *: اختلاف معنی دار بین گروه RU38486 و حلال با $p < 0.01$.

بحث

مهم ترین یافته‌های این مطالعه عبارتند از: ۱- تزریق مستقیم آگونیست گلوکوکورتیکوپید (کورتیکوسترون) و آنتاگونیست آن‌ها RU38486 بلافاصله بعد از آموزش به داخل هسته اکومبنس به ترتیب سبب تقویت و اختلال در تثبیت اطلاعات تازه آموخته شده در مدل یادگیری احترازی غیرفعال می‌شود. ۲- تزریق مستقیم آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوپید به داخل هسته اکومبنس قبل از آموزش و قبل از آزمون به خاطرآوری بر اکتساب و به خاطرآوری اطلاعات فضایی تازه آموخته شده مدل یادگیری احترازی غیرفعال اثر معنی‌داری ندارد.

یافته‌های تحقیق حاضر نشان می‌دهد که تغییر فعالیت گیرنده‌های گلوکوکورتیکوپید به دنبال تزریق آگونیست آن‌ها روند تثبیت ذخیره حافظه را افزایش می‌دهد در حالی که تزریق آنتاگونیست آن‌ها در طی روند تثبیت موجب اختلال در ذخیره حافظه شده است، که این نتایج با مطالعات قبلی که در دیگر نواحی مغزی (آمیگدال و هیپوکمپ) صورت گرفته بود هم خوانی دارد [۱۵].

شواهد نشان داده‌اند که نواحی مختلف مغزی حاوی تراکم متفاوتی از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوپید است [۱۶، ۱۲] و احتمالاً داروهای تزریق شده از طریق تغییر فعالیت این گیرنده‌ها بر ذخیره حافظه اثر می‌گذارند. از طرفی یافته‌های بدست آمده از مطالعات رفتاری و الکتروفیزیولوژی قبلی پیشنهاد می‌کنند که اثرات گلوکوکورتیکوپیدها روی ذخیره حافظه به طور مستقیم و موضعی واسطه‌گری می‌شود. برای مثال شواهد زیادی وجود دارد که گلوکوکورتیکوپیدها بر تحریک پذیری عصبی و LTP در ناحیه خلفی هیپوکمپ اثر می‌گذارند [۹، ۳]. بر اساس نتایج این مطالعات به نظر می‌رسد که در مطالعه حاضر تزریق آگونیست و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوپید بلافاصله بعد از آموزش با فعال نمودن گیرنده گلوکوکورتیکوپید منجر به افزایش و با مهار کردن گیرنده گلوکوکورتیکوپیدی منجر به کاهش ذخیره حافظه شده باشند.

از طرفی یافته‌های این مطالعه برای اولین بار نشان داد که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوپیدی در هسته اکومبنس در روند

تثبیت اطلاعات تازه آموخته شده هیجانی دخیل هستند. که این نکته تأییدی بر حضور گیرنده‌های گلوکوکورتیکوپیدی در این ناحیه بوده همچنین تاییدی بر مطالعات قبلی که احتمال داده بودند که هسته اکومبنس در وساطت اثرات گلوکوکورتیکوپیدی بر تثبیت حافظه با ساختارهای دیگر مغزی به ویژه آمیگدال تعامل دارد می‌باشد [۱۱].

مطالعات دیگری نشان داده اند که تخریب دوطرفه هسته اکومبنس یا استریا ترمینالیس (فیبرهای عصبی که از آمیگدال به هسته اکومبنس مرتبط است) اثرات تعديل عصبی ناشی از تزریق سیستمیک گلوکوکورتیکوپیدها را مهار می‌کند که پیشنهاد شده احتمالاً اطلاعات از هسته قاعده‌ای - جانبی آمیگدال و هیپوکمپ به هسته اکومبنس رله شده و در آنجا همگرایی پیدا نموده و در تثبیت حافظه نقش داشته باشد. این یافته‌ها همراه با اثبات حضور سیستم‌های نروترانسمیتری مهم از قبیل دوپامینرژیک، گلوتامینرژیک، آدرنرژیک و کولینرژیک [۱۱، ۵] و که نقش اساسی در فرایند یادگیری و حافظه دارند در ناحیه هسته اکومبنس مؤید این موضوع می‌باشند که احتمالاً اکومبنس هم می‌تواند در تعديل تثبیت اطلاعات تازه آموخته شده متأثر از رویدادهای هیجانی نقش مهمی بازی کند [۱۷، ۵] و در این بین بر اساس نتایج مطالعه ما یکی از عوامل تاثیرگذار در خصوص نقش هسته اکومبنس در یادگیری حضور گیرنده‌های گلوکوکورتیکوپیدی در این ناحیه است.

همچنین در مطالعات دیگری دیده شد که تزریق موضعی آگونیست یا آنتاگونیست گلوکوکورتیکوپیدی در ناحیه خلفی هیپوکمپ و هسته قاعده‌ای - جانبی آمیگدال ذخیره حافظه را در مدل‌های مختلف یادگیری تعديل می‌کند، اما این اثرات تعديلی به دنبال تخریب هسته اکومبنس مهار می‌شود [۱۱] و پیشنهاد شده بود که احتمالاً گیرنده‌های گلوکوکورتیکوپیدی در ناحیه اکومبنس به طور مستقیم در فرآیند حافظه و یادگیری دخیل می‌باشند که بر این اساس نتایج مطالعه حاضر تأییدی بر این احتمال می‌باشد.

شواهد قبلی نشان می‌دهد که هسته اکومبنس در وساطت اثرات گلوکوکورتیکوپیدی بر حافظه با ساختارهای دیگر مغزی به ویژه هیپوکمپ و آمیگدال تعامل دارد. این نظر توسط

حاضر ممکن است از طریق فعال شدن سیستم بتا آدرنرژیک در این ناحیه اعمال شود که البته برای اثبات آن نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد.

به طور کلی مطالعه ما نشان می‌دهد فعال شدن گیرنده گلوکورتیکویید در ناحیه هسته اکومبنس نقش مهمی در تثبیت اطلاعات هیجانی تازه آموخته شده بازی می‌کند، ولی این فعالیت برای اکتساب و به خاطرآوری اطلاعات تازه آموخته شده ضروری نیست. برای تعیین سیستم‌های نروترانسمیتری درگیر و اثرات متقابل با نواحی دیگر مطالعات بیشتری لازم است.

تشکر و قدردانی

از همکاران محترم بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سمنان به ویژه آقایان دکتر طاهریان، صادقی، میلادی گرجی، سجادی، جراحی و رجبی که در انجام کارهای عملی و آزمایش‌ها ما را یاری نمودند تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

تحقیقات دیگر مبنی بر این که اکومبنس فعالیت گیرنده گلوکورتیکویید در هیپوکمپ را تعدیل می‌کند، تایید می‌شود [۱۰، ۱۱] نشان داده شده است که یک اکومبنس سالم برای اعمال اثر گلوکورتیکوییدها در هیپوکمپ مورد نیاز است و پیشنهاد شده است که هسته اکومبنس به عنوان یک کوفاکتور برای این فرآیند می‌باشد [۱۹] بر این اساس پیشنهاد می‌شود که احتمالاً اثرات آگونیست یا آنتاگونیست گلوکورتیکویید در هسته اکومبنس ممکن است از طریق واسطه‌گری هیپوکمپ و هسته آمیگدال به ویژه ناحیه قاعده‌ای - جانبی اعمال شود.

یافته‌های مطالعات دیگری نشان داده‌اند که سیستم بتا آدرنرژیک در اغلب نواحی مغزی (هیپوکمپ و آمیگدال) نقش مهمی در وساطت اثر گلوکورتیکویید بر ذخیره حافظه دارد و دیده شده که تزریق آنتاگونیست بتا آدرنرژیک به داخل هسته اکومبنس موجب تعديل ذخیره حافظه می‌شود [۹، ۱۳]. بر این اساس پیشنهاد می‌شود که احتمالاً اثرات مشاهده شده گلوکورتیکوییدها بر ذخیره حافظه در مطالعه

منابع

- [۱] وفایی ع، رشیدی‌بور ع، شریفی مر: بررسی اثرات دگزاماتازون در ناحیه شکنج دندانه‌دار هیپوکمپ بر ذخیره حافظه. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان، ۱۳۷۸، جلد ۱، شماره ۲، صفحات: ۲۵-۳۲
- [۲] وفایی ع، رشیدی‌بور ع، شریفی مر، بورش ج: بررسی اثرات تزریق آگونیست و آنتاگونیست گلوکورتیکویید در ناحیه پشتی هیپوکمپ بر ذخیره حافظه فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان، ۱۳۷۹، جلد ۱، شماره ۳، صفحات: ۶۳-۷۰

- [3] Akirav I, Richter-Levin G: Biphasic modulation of hippocampal plasticity by behavioral stress and basolateral amygdala stimulation in the rat. *J Neurosci.*, 1999; 19(23): 10530-35
- [4] Cahill L, McGaugh JL: Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci.*, 1998; 21(7):294-299.
- [5] Goldenberg G, Schuri U, Gromminger O, Arnold U: Basal forebrain amnesia: does the nucleus accumbens contribute to human memory? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 1999; 67(2): 163-168.

- [6] Marinelli M, Piazza PV: Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs. *Eur J Neurosci.*, 2002; 16(3): 387-394.
- [7] McGaugh JL, Cahill L, Roozendaal B: Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 1996; 93(24): 13508-14.
- [8] Paxinos G, Watson C: The rat brain in stereotaxic coordinates, 3th ed, Academic Press, Orlando, 1997.

- [9] Pavlides C, Watanabe Y, McEwen BS: Effects of glucocorticoids on hippocampal long-term Potentiation. *Hippocampus.*, 1993; 3(2): 183-192.
- [10] Quirarte GL, Roozendaal B, McGaugh JL: Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 1997; 94(25): 14048-53.
- [11] Roozendaal B, de Quervain DJ, Ferry B, Setlow B, McGaugh JL: Basolateral amygdala-nucleus accumbens interaction in mediating glucocorticoid enhancement of memory consolidation. *J Neurosci.*, 2001; 21(7): 2518-25
- [12] Roozendaal B, McGaugh JL: Glucocorticoids receptor agonist and antagonist administration into the basolateral but not central amygdala modulates memory storage. *Neurobiol Learn Mem.*, 1997; 67(2): 176-179.
- [13] Roozendaal B, Nguyen BT, Power AE, McGaugh JL: Basolateral amygdala noradrenergic influence enables enhancement of memory consolidation induced by hippocampal glucocorticoid receptor activation. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 1999; 96(20):11642-11647.
- [14] Roozendaal B, McGaugh JL: Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol Learn Mem.*, 1996; 65(1): 1-8.
- [15] Roozendaal, B, McGaugh JL: Basolateral amygdala lesions block the memory - enhancing effect of glucocorticoids administration in the dorsal hippocampus of rats. *Euro J Neurosci.*, 1997; 9(1): 76-83.
- [16] Rouge-Pont F, Deroche V, Le Moal M, Piazza PV: Individual differences in stress-induced dopamine release in the nucleus accumbens are influenced by corticosterone. *Eur J Neurosci.*, 1998 Dec;10(12):3903-3907.
- [17] Schoenbaum G, Setlow B: Lesions of nucleus accumbens disrupt learning about aversive outcomes. *J Neurosci.*, 2003; 23(30): 9833-9841.
- [18] Sandi, C, Rose SP: Corticosteroid receptor antagonists are amnesic for passive avoidance learning in day-old chicks. *Euro J Neurosci.*, 1994; 6(8): 1292-1297.
- [19] Setlow B, Roozendaal B, McGaugh JL: Involvement of a basolateral amygdala complex-nucleus accumbens pathway in glucocorticoid-induced modulation of memory consolidation. *Eur J Neurosci.*, 2000; 12(1): 367-375.
- [20] Xu L, Holescher C, Anwyl R, Rowa MJ: Glucocorticoid receptor and protein RNA synthesis-dependent mechanisms underlie the control of synaptic plasticity by stress. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 1998; 95(6): 3204-3208.

The Role of Glucocorticoid's System in Accumbens Nucleus on Learning and Memory Processes in Rat

AA. Vafaei PhD^{1*}, A. Jalal Medical Student², A. Rashidy Pour PhD³

1- Assistant Professor, Dept. of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2- Medical Student, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3- Associated Professor, Dept. of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Background: Previous study indicated that glucocorticoid's receptors (GRc) in accumbens nucleus (AN) probably are involved in modulation the processes of emotional memory storage. The aim of the present work was to determine the effect of agonist and antagonist of GRc on the modulation of memory processes (Acquisition, Consolidation and Retrieval) in AN of rat in Passive Avoidance Learning (PAL) model.

Materials and Methods: This experimental study was carried out on 120 (12 groups) male Albino Wistar rats (220 – 250 g body weight). Two cannulae implanted bilaterally at the AN and after week the animals were trained in PAL. Corticosterone (1 μ g/ μ l/side) as an agonist and RU38486 (3ng/ μ l/side) as an antagonist of GRc were injected bilaterally before, immediately after the training and before the retrieval test. Control rats received the same volume of Vehicle. Two days later, retention test was done and Step-through Latency to the dark chamber and total time that spend in light chamber in 10 minutes used as two criteria for measurement of memory.

Results: Results indicated that bilaterally injection of agonist and antagonist of GRc immediately after training enhanced and impaired the memory consolidation respectively ($P<0.01$). But injection these drugs before the training and before the retrieval test had not significant effects on emotional memory processes.

Conclusion: Findings of this experiment showed that glucocorticoid's receptors in AN have important role in memory consolidation of new emotional data in PAL.

Key words: Accumbens nucleus, Learning and memory, Corticosterone, RU38486, Rat

***Corresponding author, Tel: (0231) 3332080**

Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, 2003, 3(1), 25-33

حلال حلال حلال حلال حلال حلال حلال

حلال