

# بررسی اثر تخریب هسته قاعده‌ای جانبی و مرکزی آمیگدال بر اثرات تعدیلی حافظه فضایی ناشی از تزریق گلوکوکورتیکوئیدها در ناحیه پشتی هیپوکمپ

عباسعلی وفایی<sup>۱،۲\*</sup> (M.Sc.)، علی رشیدی پور<sup>۱</sup> (Ph.D.)، محمدرضا شریفی<sup>۲</sup> (M.D.)،  
جان بورش<sup>۳</sup> (M.D, D.Sc.)

- ۱ - دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، بخش فیزیولوژی
- ۲ - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده پزشکی، بخش فیزیولوژی
- ۳ - بخش نرووفیزیولوژی حافظه، انستیتو فیزیولوژی پراگ، جمهوری چک

## خلاصه

سابقه و هدف: شواهد زیادی نشان می‌دهد که گلوکوکورتیکوئیدها فرآیند ذخیره حافظه را در حیوان و انسان تعدیل می‌کنند. گزارش شده که افزایش ذخیره حافظه احترازی (یک نوع حافظه شرطی) ناشی از تزریق گلوکوکورتیکوئید مصنوعی (دگزامتازون) در ناحیه پشتی هیپوکمپ به وسیله تخریب هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال بلوک می‌شود. هدف مطالعه حاضر، بررسی اثرات تخریب دو طرفه هسته‌های قاعده‌ای جانبی و مرکزی آمیگدال بر تعدیل ذخیره حافظه فضایی ناشی از تزریق دو طرفه گلوکوکورتیکوئیدها به داخل ناحیه پشتی هیپوکمپ در مدل یادگیری فضایی احترازی مکانی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: موش‌های نر نژاد لانگ ایوانز (Long-Evans) با وزن ۲۸۰ تا ۳۲۰ گرم در این مطالعه استفاده شدند. ابتدا به صورت دو طرفه روی ناحیه پشتی هیپوکمپ کانول راهنما قرار داده شد. یک هفته بعد، موش تحت یادگیری فضایی مدل احترازی مکانی آموزش داده شد. در طی آموزش (۳۰ دقیقه) در دستگاه احترازی مکانی، حیوان یاد می‌گرفت که با کمک اشیاء اطراف مکان دریافت شوک (ناحیه منع شده) را شناسایی کند و از ورود به آن خودداری کند. بلافاصله بعد از آموزش، دگزامتازون به عنوان آگونیست گلوکوکورتیکوئید (۰/۱ میکروگرم در ۰/۶ میکرولیتر) یا RU 38486 به عنوان آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید (۳ نانوگرم در ۰/۶ میکرولیتر) به صورت دو طرفه داخل ناحیه پشتی هیپوکمپ تزریق شد. در هر دو بررسی، هسته‌های قاعده‌ای جانبی و مرکزی آمیگدال به ترتیب توسط NMDA و ایپوتونیک اسید (۲ میکروگرم در ۰/۵ میکرولیتر) تخریب شد. ۲۴ ساعت بعد از آموزش، میزان حافظه فضایی موش برای احتراز کردن از مکان شوک ارزیابی شد. این ارزیابی در یک دوره ۳۰ دقیقه‌ای با کمک دو ملاک مدت زمان دوره نهفته قبل از ورود به ناحیه منع شده (شوگ) و تعداد ورودهای مکرر به ناحیه منع شده اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد که تزریق دگزامتازون و آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید به داخل ناحیه پشتی هیپوکمپ به ترتیب به طور معنی داری اکتساب و تثبیت یادگیری را افزایش و کاهش داده است. تخریب هسته قاعده‌ای جانبی ولی نه هسته مرکزی آمیگدال، این اثرات را بلوک می‌کند.

نتیجه‌گیری: یافته‌های فوق نشان می‌دهد که هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال نقش حیاتی در اعمال اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر ذخیره حافظه در هیپوکمپ بازی می‌کند.

واژه‌های کلیدی: هسته قاعده‌ای جانبی و مرکزی آمیگدال، ذخیره حافظه فضایی، یادگیری احترازی مکانی آگونیست گلوکوکورتیکوئید (دگزامتازون)، آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید (RU 38486)

## مقدمه

شواهد زیادی نشان می‌دهند که در جریان تحریک‌های هیجانی، هورمون‌های اختصاصی و سیستم‌های فعال شده مغزی در تعدیل ذخیره حافظه دخالت می‌کنند [۴،۳]. یکی از هورمون‌های مترشحه ناشی از استرس در رت گلوکوکورتیکوئید می‌باشد که در پاسخ به رفتارهای هیجانی به طور سریع ترشح شده و ضمن کمک به تطابق و سازگاری در تعدیل ذخیره حافظه دخالت می‌نماید [۱۲،۳،۲]. یافته‌های قبلی نشان داده که ناحیه پستی هیپوکمپ حاوی تراکم بالایی از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید آدرنال است [۱۸،۳،۲]. این گیرنده‌ها در تعدیل ذخیره حافظه در مدل‌های مختلف یادگیری دخالت می‌کنند [۲۲،۱۷،۱۴]. به علاوه یافته‌ها نشان می‌دهد که گلوکوکورتیکوئیدها در این ناحیه بر تحریک‌پذیری عصبی و القاء تقویت طولانی مدت مؤثر بوده که این مسئله با شواهد رفتاری که پیشنهاد می‌کند، گلوکوکورتیکوئیدها ذخیره حافظه را تعدیل می‌کنند همخوانی دارد [۱۵،۸].

اخیراً گزارش شده که تخریب هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال اثرات افزایش ذخیره حافظه ناشی از تزریق سیستمیک گلوکوکورتیکوئید مصنوعی دگزامتازون را در مدل یادگیری احترازی غیر فعال بلوک می‌کند. به علاوه تخریب هسته قاعده‌ای جانبی در موش‌های آموزش دیده در مدل یادگیری ماز آبی مورس اثرات کاهش ذخیره حافظه ناشی از آدرنالکتومی و ناشی از تزریق آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید را بلوک می‌کند [۱۹]. برعکس، تخریب هسته مرکزی این اثر را ندارد. همچنین یافته‌ها نشان داده که ذخیره حافظه در مدل یادگیری احترازی غیرفعال به وسیله تزریق بعد از آموزش آگونیست اختصاصی گیرنده گلوکوکورتیکوئیدها به داخل هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال افزایش می‌یابد [۲۱،۴]. ولی در هسته مرکزی این اثر دیده نمی‌شود. این موضوع با شواهد بیشتری در مورد اینکه هسته قاعده‌ای جانبی به طور انتخابی در تعدیل اثرات القایی گلوکوکورتیکوئید بر روی ذخیره حافظه دخالت دارد همخوانی دارد. گر چه در مقایسه با ناحیه پستی

هیپوکمپ، هسته قاعده‌ای جانبی دارای تراکم متوسطی از گیرنده گلوکوکورتیکوئید است یافته‌ها نشان می‌دهند که گیرنده‌ها در هر دو ناحیه در تعدیل ذخیره حافظه دخالت دارند [۱۵]. اخیراً نشان داده شد که تخریب هسته قاعده‌ای جانبی اثرات تعدیلی حافظه، ناشی از تزریق مستقیم گلوکوکورتیکوئیدها را در هیپوکمپ، در مدل یادگیری ماز آبی مورس بلوک می‌کند [۱۶].

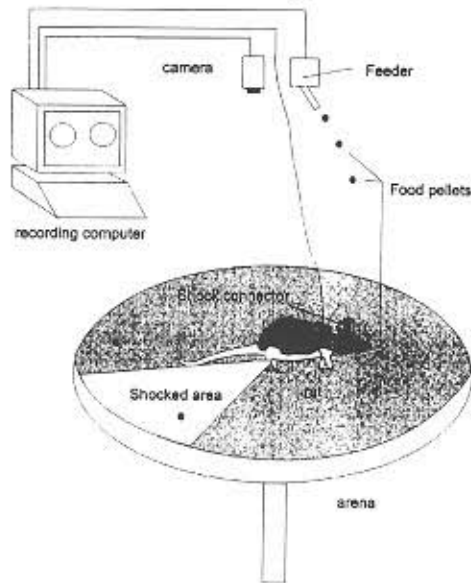
هدف مطالعه حاضر بررسی بیشتر نقش هسته قاعده‌ای جانبی و هسته مرکزی آمیگدال بر اثرات تعدیلی حافظه، ناشی از تزریق داروهای مؤثر بر گیرنده گلوکوکورتیکوئید در ناحیه پستی هیپوکمپ در مدل یادگیری (فضایی) احترازی است.

## مواد و روش‌ها

حیوانات. در این مطالعه موش‌های نر از نژاد لانگ-ایوانز که در ابتدای آزمایش‌ها ۲۸۰ تا ۳۲۰ گرم وزن داشتند استفاده شدند. موش‌ها در قفس‌های چهارتایی و در یک اتاق با درجه حرارت ۲۱ درجه و نور طبیعی نگهداری می‌شدند و آب آزادانه در اختیار آنها بود ولی هر روز فقط تا یک ساعت پس از آموزش غذا در اختیار داشتند مگر اینکه وزن آنها از ۹۰٪ وزن اولیه کمتر می‌شد که در این صورت تا تأمین ۹۰٪ وزن اولیه غذا آزادانه در اختیار آنان قرار می‌گرفت.

روش جراحی و قرار دادن کانول. ۱۰ دقیقه قبل از بیهوشی و جراحی داروی سولفات آتروپین (۰/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی تزریق شد. سپس موش‌ها با داروی تیوپنتال سدیم (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) که به صورت داخل صفاقی تزریق شد بی‌هوش گردیدند. پس از بیهوش شدن، جمجمه موش در دستگاه استریوتاگس فیکس شده و دو کانول از جنس استیل (شماره ۲۲ و با طول ۱۰ میلی‌متر) بر اساس اطلس Paxinos و Watson در سوراخ‌های ایجاد شده در جمجمه، در هر دو طرف مغز بالای ناحیه پستی هیپوکمپ با مختصات (AP=-3.3mm و ML=±1.5 و DV=2.7 از سطح جمجمه) گذاشته شد. تخریب در هسته‌های قاعده‌ای جانبی آمیگدال با

میلی‌گرم در هر ۱۰ ثانیه روی صفحه مدور در یک نقطه‌ای که به صورت تصادفی توسط یک سیستم کامپیوتری تعیین می‌شد از مخزن رها می‌شد. موش‌ها طبق پروتوکل تنظیمی برای جستجو و یافتن غذا آموزش داده می‌شدند. دوره آموزش بین ۲۰ دقیقه در ابتدا و ۳۰ دقیقه در انتها متغیر بود که موش ضمن سازگاری با صفحه فلزی یاد می‌گرفت که برای پیدا کردن ذرات غذا بیشتر فعالیت کند (شکل ۲).

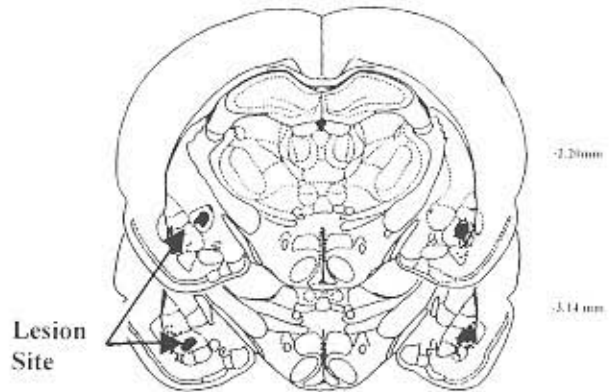


شکل ۲. نمایش ترسیمی سیستم ثبت کامپیوتری برای یادگیری احترازی مکانی.

سیستم ثبت کامپیوتری وضعیت حرکت و موقعیت موش در دستگاه احترازی مکانی. برای ثبت وضعیت حرکت و موقعیت موش در صفحه فلزی، یک دوربین مخصوص روی سقف بالای صفحه فلزی قرار گرفته بود. یک جلیقه پلاستیکی اطراف گردن و شانه موش قرار می‌گرفت. به این جلیقه یک LED (تولید کننده امواج مادون قرمز) متصل بود به طوری که LED در پشت حیوان قرار می‌گرفت و حرکت و موقعیت موش را شناسایی و ثبت می‌کرد. کوچک‌ترین حرکت موش در فضا (۴ سانتی‌متر) و در هر ۱۰۰ میلی ثانیه ثبت می‌شد. سیستم طوری برنامه ریزی و تنظیم شده بود که در صورت نیاز وقتی موش وارد ناحیه شوک می‌شد از طریق اتصال دهنده موجود روی سر، به حیوان شوک وارد می‌شد.

آموزش یادگیری احترازی مکانی. ۳ روز قبل و

مختصات ( $DV = 8.4$  و  $ML = \pm 4.9$  و  $AP = -2.9$  mm) و هسته مرکزی آمیگدال با مختصات ( $AP = -2.2$  mm) و  $DV = 7.8$  و  $ML = \pm 4.1$  (از سطح جمجمه) (شکل ۱) صورت گرفت [۱۳]. ضمناً فاصله انتراورال ۳/۳- میلی متر بود. کانول‌ها با کمک دو پین T شکل و اکریل دندانپزشکی به جمجمه فیکس شدند. برای باز نگه داشتن کانول از سیم مسی که به روغن معدنی آغشته شده بود و در داخل کانول قرار می‌گرفت استفاده شد. بلافاصله پس از جراحی برای جلوگیری از عفونت، پنی سیلین به میزان ۱۵۰۰۰ - ۳۰۰۰۰ واحد به صورت عضلانی تزریق شد. موش‌ها تا زمان به هوش آمدن در درجه حرارت کنترل شده قرار داشتند. بعد از پایان جراحی حد اقل ۷ روز به موش‌ها استراحت داده شد تا بهبود یابند و استرس جراحی از بین برود و سپس آزمایش‌های مربوطه انجام گرفت.



شکل ۱. نمایش ترسیمی یک صفحه کرونال از میان آمیگدال (هسته مرکزی و قاعده‌ای جانبی یا اقتباس از اطلس Paxinos و Watson (۱۱)). نقاط تیره مکان تخریب را نشان می‌دهد.

دستگاه آموزش یادگیری احترازی مکانی. دستگاه شامل یک صفحه مدور فلزی بود که در وسط یک اتاق با ابعاد ۴ در ۵ متر (۲۰ متر مربع)، ۵۰ سانتی‌متر بالاتر از کف قرار داشت. این صفحه فلزی ۸۰ سانتی‌متر قطر داشت و در صورت نیاز توسط یک الکتروموتور تعبیه شده در زیر آن با سرعت ۱ دور در دقیقه قابل چرخیدن بود. در اتاق مزبور تعدادی اجسام قابل دیدن شامل درب، پنجره و عکس‌های چسبیده به دیوار قرار داشت. یک مخزن حاوی غذا حدود ۲ متر بالاتر از صفحه مدور قرار گرفته بود و ذرات غذا با وزن ۲۰

گلوکوکورتیکوئید ابتدا در اتانول صد درصد حل گردید و سپس محلول به دست آمده به تدریج با سالین رقیق گردید تا درصد اتانول به ۲ درصد تقلیل یابد.

ارزیابی حافظه فضایی. ۲۴ ساعت بعد از آموزش میزان حافظه فضایی موش برای احتراز کردن از مکان شوک ارزیابی شد. موش به مدت ۳۰ دقیقه ارزیابی شد. در طی ارزیابی، هیچ گونه شوکی به حیوان وارد نمی شد. برای ارزیابی میزان حافظه فضایی از دو ملاک استفاده شد: ۱- مدت زمانی (Latency Time, LT) که طول می کشید تا حیوان برای بار اول به ناحیه منع شده وارد شود و ۲- تعداد دفعات ورود حیوان به ناحیه منع شده (Number of Entrances, NOE) در کل دوره ۳۰ دقیقه ای.

نحوه ایجاد تخریب. تخریب در هسته قاعده ای جانبی آمیگدال بوسیله NMDA (۲ میکروگرم در ۰/۵ میکرولیتر به ازای هر طرف) ایجاد شد. مطالعات قبلی نشان داد که نرون های ناحیه مرکزی آمیگدال حساسیت کمی به اثرات سمی NMDA دارد [۱۵]. بنابراین برای تخریب هسته مرکزی از ایبوتونیک اسید (۲ میکروگرم در ۰/۵ میکرولیتر به ازای هر طرف) استفاده شد. و برای تخریب دادن پس از قرار دادن سوزن در ناحیه مورد نظر دارو در یک دوره ۴۵ ثانیه ای تزریق شد و سپس سوزن مزبور برای مدت ۳ دقیقه در ناحیه مورد نظر باقی ماند تا حداکثر انتشار صورت پذیرد. مطالعات قبلی نشان داده است که این شیوه می تواند همراه با داروهای اشاره شده به نحو مطلوبی ایجاد تخریب نماید [۱۵،۶].

بافت شناسی. برای پی بردن به محل قرار گرفتن کانول، بعد از کامل شدن تست های رفتاری موش ها با دوز بالای از تیوپنتال سدیم (۱۰۰ میلی گرم به ازاء 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 ویولت رنگ آمیزی شد و در زیر میکروسکوپ نوری مشاهده شد. داده های حیوان هایی که در آنها کانول در هسته مورد نظر قرار نگرفته بود از بررسی آماری حذف گردید.

بررسی آماری. نتایج با آزمون آماری آنالیز

دوروز بعد از جراحی موش که به مدت ۲۴ ساعت از غذا محروم شده بود به مدت ۲۰ تا ۳۰ دقیقه به دستگاه عادت داده می شد و حیوان یاد می گرفت که برای پیدا کردن ذرات غذا در صفحه مدور جستجو کند. سپس آموزش احترازی مکانی شروع می شد. در طی آموزش ۳۰ دقیقه ای، وقتی حیوان به یک ناحیه ۶۰ درجه موسوم به ناحیه شوک وارد می شد و بیشتر از ۵/۰ ثانیه در آن باقی می ماند یک شوک ملایم (۵۰ هرتز و کمتر از ۶/۰ میلی آمپر) برای مدت ۵/۰ ثانیه که بین یک آمپدانس پایین در سیم شوک دهنده (کاشته شده) و آمپدانس بالا در پای موش و کف صفحه فلزی برقرار می شد دریافت می کرد. اگر حیوان برای مدت ۳ ثانیه از ناحیه منع شده خارج نمی شد شوک دوباره تکرار می شد. ناحیه شوک برای حیوان نامشخص بود و در یکی از چهار ربع صفحه قرار داشت و توسط یک برنامه نرم افزاری کامپیوتری تعیین می شد. این ناحیه برای هر گروه ثابت بود. شوک تنها یک حالت ناخوشایند بود که باعث می شد موش از ناحیه منع شده خارج شود. در دفعات بعدی موش با کمک علامت های موجود در اطراف صفحه، مرز ناحیه شوک را شناسایی کند.

روش تزریق دارو. بعد از آموزش موش ها بلافاصله تحت دریافت تزریق آگونست گلوکوکورتیکوئید دگزامتازون (۱/۰ میکروگرم در ۰/۶ میکرولیتر به ازای هر هسته) یا آنتاگونست گلوکوکورتیکوئید (RU 38486) (۳ نانوگرم در ۰/۶ میکرولیتر به ازای هر هسته) به طور دو طرفه در ناحیه پشتی هیپوکمپ قرار گرفتند. و گروه کنترل به میزان حجم مساوی و هیکل (Vehicle) (اتانول ۲ درصد مخلوط با سالین) دریافت کرد. داروهای فوق از طریق سوزن شماره ۲۷ و با طول ۱۲ میلی متر که در داخل کانول تعبیه می شد و با کمک لوله پل اتیلین به سرنگ هامپلتون ۱۰ میکرولیتری متصل بود، تزریق می شد. تزریق با سرعت ۰/۶ 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. لازم به ذکر است که آگونست و آنتاگونست

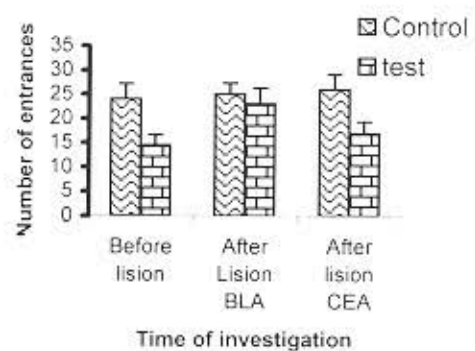
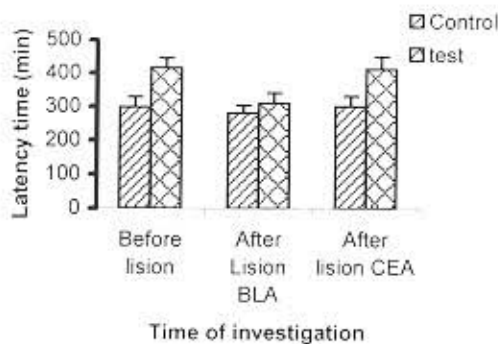
NOE) حاکی از این است که تزریق بلافاصله پس از آموزش دگزامتازون به داخل ناحیه خلفی هیپوکمپ در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری بخاطر آوری اطلاعات را افزایش داده است ( $P < 0.01$ ). تخریب هسته قاعده‌ای جانبی و نه مرکزی این اثرات را بلوک می‌کند.

نمودار ۲ (الف و ب)، اثرات تزریق RU 38486 به داخل ناحیه خلفی هیپوکمپ را در حضور هسته‌های قاعده‌ای جانبی و مرکزی سالم و در حالت تخریب آنها، را نشان می‌دهد. آنالیز داده‌ها حاکی از این است که تزریق بلافاصله پس از آموزش RU 38486 به داخل ناحیه خلفی هیپوکمپ در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری به خاطر آوری اطلاعات را کاهش داده است ( $P < 0.01$ ). تخریب هسته قاعده‌ای جانبی و نه مرکزی این اثرات را بلوک می‌کند.

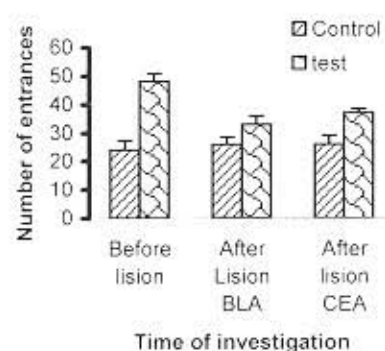
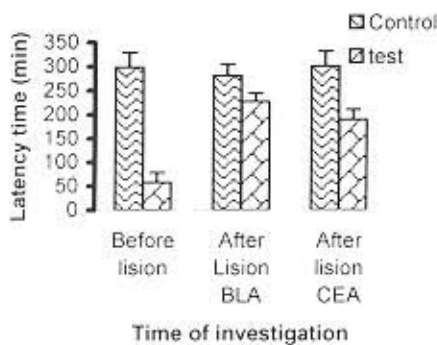
واریانس و T تست مورد بررسی قرار گرفت اختلاف  $P < 0.05$  بین گروه‌های مورد آزمایش از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

آنالیز LT (دوره نهفته قبل از ورود به ناحیه منع شده از لحظه‌ای که موش روی صفحه فلزی در نقطه مقابل ناحیه منع شده قرار داده می‌شد) و NOE (تعداد دفعات ورود مکرر به ناحیه منع شده در کل دوره ۳۰ دقیقه‌ای) گروه‌های مختلف در بار اول آموزش عدم تفاوت بین گروه‌ها را نشان می‌دهد که حاکی از همگونی و یکنواختی گروه‌های مختلف است (داده‌ها نشان داده نشده است). نمودار ۱ (الف و ب)، اثرات تزریق دگزامتازون به داخل ناحیه خلفی هیپوکمپ را در حضور هسته‌های قاعده‌ای جانبی و مرکزی آمیگدال سالم و در حالت تخریب آنها، را نشان می‌دهد. آنالیز داده‌ها (LT و



نمودار ۱. اثر تزریق دگزامتازون بر ذخیره حافظه فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی قبل و بعد از تخریب در هسته‌های قاعده‌ای جانبی و مرکزی آمیگدال. (الف) محور عمودی: میانگین (+ میانگین انحراف معیار) LT و (ب) محور عمودی: میانگین (+ میانگین انحراف معیار) NOE در طی آزمایش بخاطر آوری که یک روز بعد از آموزش انجام شده است.  $P < 0.01$  \* در مقایسه با گروه کنترل.



نمودار ۲. اثر تزریق آنناگونیست گیرنده گلوکوکورتيکوئید بر ذخیره حافظه فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی قبل و بعد از تخریب در هسته‌های قاعده‌ای جانبی و مرکزی آمیگدال. (الف) محور عمودی: میانگین (+ میانگین انحراف معیار) LT و (ب) محور عمودی: میانگین (+ میانگین انحراف معیار) NOE در طی آزمایش به خاطر آوری که یک روز بعد از آموزش انجام شده است.  $P < 0.01$  \* در مقایسه با گروه کنترل.

## بحث

مهم‌ترین یافته‌های این مطالعه عبارت‌اند از: ۱- تزریق بلافاصله پس از آموزش دگزامتازون به داخل ناحیه پشتی هیپوکمپ در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری به خاطر آوری اطلاعات را افزایش داده است، ۲- تزریق مستقیم RU 38486 به داخل ناحیه خلفی هیپوکمپ سبب کاهش میزان بخاطر آوری موارد یاد گرفته جدید در مدل یاد گیری احترازی مکانی می‌شود و ۳- این اثرات به دنبال تخریب هسته قاعده‌ای جانبی و نه مرکزی آمیگدال بلوک می‌شود.

ناحیه خلفی هیپوکمپ حاوی تراکم بالایی از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید و یکی از جایگاه‌های هدف برای گلوکوکورتیکوئیدها است [۳،۲]. گلوکوکورتیکوئیدهای آزاد شده به دنبال استرس، اثرات فراوانی روی اعمال رفتاری مرتبط با این ناحیه می‌گذارند [۱۵]. همچنین شواهد نشان می‌دهد که فعال شدن گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در این ناحیه نقش مهمی در واسطه‌گری اثرات تزریق محیطی گلوکوکورتیکوئیدها بر حافظه بازی می‌کند [۱۴ و ۳]. از طرفی تزریق آنتاگونیست بنا آدرنرژیک به داخل ناحیه مزبور افزایش حافظه ناشی از اثر سیستمیک گلوکوکورتیکوئید را بلوک می‌کند. این یافته نشان می‌دهد که گلوکوکورتیکوئیدها از طریق فعال نمودن سیستم آدرنرژیک در این ناحیه بر ذخیره حافظه اثر می‌گذارند [۱۴].

نتایج تحقیق ما نشان می‌دهد که فعال شدن گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی در ناحیه پشتی هیپوکمپ سبب تعدیل حافظه می‌شود و این اثرات با تخریب هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال بلوک می‌شود. این یافته‌ها نتایج مطالعات قبلی را مبنی بر این که تزریق بعد از آموزش آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید (دگزامتازون) و آنتاگونیست‌های اختصاصی گیرنده گلوکوکورتیکوئید (RU 38486) به ترتیب موجب افزایش و کاهش حافظه در مدل یاد گیری احترازی غیرفعال و فضایی می‌شود و تخریب هسته قاعده‌ای جانبی و نه هسته مرکزی این اثرات را بلوک می‌کند را تأیید می‌کند [۱۶،۵]. شواهد قبلی نشان می‌دهد که

هیپوکمپ یک ساختمان هدف مهم است که در تنظیم فیدبک منفی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - قشر غده فوق کلیه درگیر است. یافته‌های مطالعات الکتروفیزیولوژی و رفتاری پیشنهاد می‌کند که اثرات القایی گلوکوکورتیکوئیدها روی ذخیره حافظه به صورت مستقیم و موضعی واسطه‌گری می‌شود. برای مثال شواهد قوی وجود دارد که نشان می‌دهد که گلوکوکورتیکوئیدها بر تقویت طولانی مدت و تحریک پذیری عصبی در ناحیه هیپوکمپ اثر می‌گذارند [۲۰،۹].

سؤال اساسی این است که چگونه آمیگدال بر فعالیت هیپوکمپ در تنظیم حافظه اثر می‌گذارد؟ نشان داده شده است که یک آمیگدال سالم برای پلاستیسیته در داخل هیپوکمپ به عنوان یک کوفاکتور لازم است [۱۶]. شواهد آنتومیک نشان می‌دهند که نورون‌های هسته قاعده‌ای جانبی با نورون‌های قشر اینتورینال و دنتیت ژایروس سیناپس تشکیل می‌دهند که این می‌تواند شواهدی بر اثرات متقابل بین هسته قاعده‌ای جانبی و هیپوکمپ باشد [۱۰،۹]. مطالعات الکتروفیزیولوژیک اخیر نشان می‌دهند که تخریب هسته قاعده‌ای جانبی و نه هسته مرکزی ایجاد تقویت طولانی مدت در ناحیه دنتیت ژایروس را کاهش می‌دهد [۱۰،۸]. تحریکات تتانیک در مسیر پرفورانت میانی در سیناپس‌های سلول گرانول ناحیه دنتیت ژایروس، تقویت طولانی مدت ایجاد می‌کند و نشان داده شده است که به دنبال تخریب نروشمیمیایی دائمی هسته قاعده‌ای جانبی و یا غیر فعال سازی آن به وسیله تراکائین مقدار تقویت طولانی مدت در هیپوکمپ ناشی از تحریک این مسیر به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد [۲۰]. مطالعات دیگر نشان داده است که آمیگدال می‌تواند ذخیره حافظه را (در موارد وابسته به هیپوکمپ یا وابسته به هسته دم دار در فعالیت‌های یادگیری) تعدیل کند [۶،۱] و تزریق آگونیست NMDA به داخل آمیگدال، با القاء بیان ژنی در دنتیت ژایروس، ناحیه خلفی هیپوکمپ و هسته دم دار همراه است [۱۱،۷]. نهایتاً یافته‌های اخیر نشان داد که تحریکات الکتریکی دسته آنگولار شکمی که حاوی پروجکشن‌هایی از هیپوکمپ به هسته قاعده‌ای جانبی

حافظه فضایی در مدل یادگیری احترازی مکانی،  
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان، جلد ۱،  
شماره ۳، بهار ۱۳۷۹، ص ۶۳-۷۰

[۴] وفائی، ع.ع، رشیدی پور، ع، احمدی اصل، ن،  
شریفی، م.م، نوبهار، م.م. بررسی نقش  
گلوکوکورتیکوئید در ناحیه قاعده‌ای جانبی آمیگدال  
بر ذخیره حافظه فضایی در مدل یادگیری احترازی  
غیر فعال، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز،  
(در حال چاپ)

[5] Bures, J., Vafaei, A.A., Fenton, A.A. and  
Rashidy-Pour, A., Glucocorticoid antagonist  
administration into the basolateral amygdala  
modulates place avoidance memory in rats,  
Eur. J. Neurosci., 12 (2000) 159.

[6] Cahill, L. and McGough, J.L.,  
NMDA-induced lesions of the amygdaloid  
complex block the retention enhancing effect  
of posttraining epinephrine, Psychobiology,  
19 (1991) 206 - 210.

[7] Cahill, L. and McGough, J.L., Mechanisms  
of emotional arousal and lasting declarative  
memory, Trends Neurosci, 21 (1998) 294 -  
299.

[8] Ikegaya, Y., Saito, H. and Abe, K.,  
Attenuated hippocampal long-term  
potentiation in basolateral amygdala-lesioned  
rats, Brain Res, 656 (1994) 157 - 164.

[9] Ikegaya, Y., Saito, H. and Abe, K.,  
High-frequency stimulation of the basolateral  
amygdala facilitates the induction of  
long-term potentiation in the dentate gyrus  
in vivo, Neuroscience Res, 22 (1995) 203 -  
207.

[10] Ikegaya, Y., Saito, H. and Abe, K.,  
Requirement of basolateral amygdala neuron

است باعث ایجاد شکل پذیری عصبی در هسته قاعده‌ای  
جانبی می‌شود. شواهد فوق نشان می‌دهند که این دو  
ساختمان احتمالاً قسمتی از یک سیستم عملی را تشکیل  
می‌دهند [۱۵].

به طور کلی نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که  
تزریق بعد از آموزش آگونیست اختصاصی گیرنده  
گلوکوکورتیکوئید و آنتاگونیست اختصاصی گیرنده  
گلوکوکورتیکوئید [RU 38486] به ترتیب موجب  
افزایش و کاهش حافظه در مدل یادگیری احترازی مکانی  
می‌شود و تخریب هسته قاعده‌ای جانبی ولی نه هسته  
مرکزی این اثرات را بلوک می‌کند. یافته‌های فوق همراه با  
مطالعات دیگران نشان می‌دهند که بین هیپوکمپ و هسته  
قاعده‌ای جانبی در تعدیل حافظه اثر متقابل وجود دارد و  
از این ایده که هسته قاعده‌ای جانبی ممکن است یک  
نقش عمومی در تعدیل اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر  
حافظه در هیپوکمپ داشته باشد حمایت می‌کند.

## تقدیر و تشکر

از همه کارکنان بخش نروفیزیولوژی حافظه انستیتو  
فیزیولوژی پراگ که در انجام کارهای عملی و آزمایش‌ها  
همیار ما بودند تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

## منابع

[۱] وفائی، ع.ع، رشیدی پور، ع، شریفی، م.م، علایی،  
ح، نوبهار، م، اسماعیلی، م.ح. اثر حذف برگشت  
پذیر دو طرفه هسته قاعده‌ای جانبی آمیگدال بر  
ذخیره حافظه، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی  
قزوین، شماره ۱۲، زمستان ۱۳۷۸، ص ۲۸-۲۰

[۲] وفائی، ع.ع، رشیدی پور، ع، شریفی، م.م. بررسی  
اثرات دگزامتازون در ناحیه شکنج دندانه‌دار  
هیپوکمپ بر ذخیره حافظه، مجله علمی دانشگاه  
علوم پزشکی سمنان، جلد ۱، شماره ۲، زمستان  
۱۳۷۸، ص ۳۲-۲۵

[۳] وفائی، ع.ع، رشیدی پور، ع، شریفی، م.م، بورش،  
ج. بررسی اثرات تزریق آگونیست و آنتاگونیست  
گلوکوکورتیکوئید در ناحیه پستی هیپوکمپ بر ذخیره

- Neurosci. 21 (1995) 1936.
- [17] Roozendaal, B. and McGaugh, J.L., The memory-modulatory effects of glucocorticoids depend on an intact stria terminalis. *Brain Res.* 709 (1996) 243 - 250.
- [18] Roozendaal, B., Dose-dependent suppression of adrenocortical activity with metyrapone: Effects on emotion and memory. *Psychoneuroendocrinology* 21 (1996) 681 - 693.
- [19] Roozendaal, B. Basolateral amygdala lesions block the disruptive effects of long-term adrenalectomy on spatial memory. *Neuroscience*. 84 (1998) 453 - 463.
- [20] Roozendaal, B., and McGaugh, J.L., Amygdala nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol-Learn-Mem.* 65 (1996) 1 - 8.
- [21] Sharifi, A.R., Vafaei, A.A. and Rashidy-Pour, A., Glucocorticoid agonist (dexamethasone) infusion into the amygdala elicits time dependent enhancement of memory storage in rats. *Eur. J. Neurosci.*, 12 (2000) 162.
- [22] Sutherland, R.J. and McDonald, R.J., Hippocampus amygdala and memory deficits in rats. *Behavioral Brain Res* 37 (1990) 57 - 79.
- activity for the induction of long-term potentiation in the dentate gyrus in vivo. *Brain Res.* 671 (1995) 351 - 354.
- [11] McGaugh, J.L., Cahill, L. and Roozendaal, B., Involvement of the amygdala in memory storage interaction with other brain systems. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93 (1996) pp 13508 - 13514.
- [12] McGaugh, J.L., Introini-Collison, I.B., Cahill, L., Castellano, C., Dalmaz, P., Parent, M.B. and Williams C.L. Neuromodulatory system and memory storage role of amygdala. *58* (1993) 81 - 90.
- [13] Paxinos, G. and Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates* .2nd ed. Academic press, Orlando, 1986.
- [14] Quirarte, G.L., McGaugh, J.L. and Roozendaal, B., Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94 (1997) 14053 - 14057.
- [15] Roozendaal, B. and McGaugh, J.L., Basolateral amygdala lesions block the memory enhancing effect of glucocorticoid administration in the dorsal hippocampus of rats. *Eur J. Neurosci.* 9 (1997) 76 - 83.
- [16] Roozendaal, B., Basolateral amygdala lesions block glucocorticoid-induced modulation of memory for spatial learning. *J.*



## Effects of basolateral and central amygdala lesions on modulation of spatial memory by intrahippocampal injections of glucocorticoid agonist and antagonist

A.A.Vafaei<sup>\*1,2</sup> (M.Sc), A.Rashidy-Pour<sup>2</sup> (Ph.D), M.R.Sharifi<sup>3</sup> (Ph.D), J. Bures<sup>1</sup> (Ph.D)

1 - Dept. of Neurophysiology of Memory, Institute of Physiology, Prague, Czech Republic

2 - Dept. of Physiology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

3 - Dept. of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Introduction.** The present experiment examined the effect of bilateral amygdala nuclei lesions on modulation of spatial memory storage induced by bilateral intrahippocampal microinfusions of glucocorticoid agonist and antagonist in male Long-Evans rats.

**Material and Methods.** Rats were surgically implanted bilaterally with cannulae aimed at the dorsal hippocampus were trained to avoid a 60 segment of the arena entering which was punished by mild footshock. Place avoidance training occurred in a single 30-min session and the avoidance memory was assessed during a 30-min extinction trial 24 hours later. The time to the first entry and the numbers of entrances into the punished sector during extinction were used to measure the avoidance memory.

**Results.** Post-training infusions of the glucocorticoid receptor agonist (Dexamethason) enhanced spatial place avoidance memory retention and glucocorticoid receptor antagonist (RU 38486) impaired this task. In both tasks, neurochemically induced lesions of the basolateral but not of the central amygdala blocked the memory-modulated effects of the intrahippocampal infusions of the drugs affecting the glucocorticoid receptors.

**Conclusion.** These findings are consistent with previous evidence indicating that the lesions of the basolateral amygdala block the memory-modulatory effects of systemically administered glucocorticoids and provide further evidence that the basolateral amygdala is a critical area involved in regulating glucocorticoid effects in other brain regions involved in memory storage.

**Keywords:** Glucocorticoid agonist; Glucocorticoid antagonist; Hippocampus; Basolateral amygdala, Central amygdala; Spatial memory; Place avoidance task

\* Corresponding author. Fax: 0231-31551; Tel: 0231-32082; E Mail: aavaf43@yahoo.com