

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------|
| نام خانوادگی : علیزاده مکوندی | | نام : آسیه |
| عنوان پایان نامه : بررسی اثر دگزامتازون بر حافظه با و بدون فعالیت گیرنده های گابا -A بخش قاعده ای - جانبی آمیگدال در موش بزرگ آزمایشگاهی | | |
| اساتید راهنما : دکتر لطف اله خواجه پور - دکتر مهناز کسمتی استاد مشاور : دکتر هومن اسحاق هارونی | | |
| درجه تحصیلی : کارشناسی ارشد | رشته : زیست شناسی | گرایش : فیزیولوژی جانوری |
| محل تحصیل : دانشگاه شهید چمران اهواز | | |
| دانشکده : علوم | | گروه : زیست شناسی |
| تاریخ فارغ التحصیلی : شهریور ماه ۱۳۸۹ | | تعداد صفحه : ۱۱۶ |
| کلید واژه ها : بخش قاعده ای جانبی - آمیگدال (BLA) ، دگزامتازون ، موسیمول ، بیکو کولین ، یادگیری اجتنابی غیر فعال | | |
| <p>در این مطالعه اثر دگزامتازون "آگونیست گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی" بر تثبیت حافظه با و بدون دخالت گیرنده های GABA-A بخش قاعده ای - جانبی آمیگدال (BLA) مورد بررسی قرار گرفت . موشهای بزرگ آزمایشگاهی نر از نژاد ویستار بصورت دو طرفه در بخش قاعده ای - جانبی آمیگدال کانوله شده ، بعد از یک هفته استراحت با استفاده از دستگاه استپ ثرو برای بررسی یادگیری اجتنابی غیر فعال آموزش داده شدند (شوک با ولتاژ ۱/۵ میلی آمپر بمدت ۳ ثانیه). بعد از ۲۴ ساعت حافظه ی آنها ارزیابی گردید و زمان تاخیر ورود حیوان به داخل بخش تاریک و زمان سپری شده در بخش تاریک ملاک به یادآوری حافظه قرار گرفت . به حیوانات فوراً بعد از آموزش، دگزامتازون (۰/۱، ۰/۳، ۰/۹ mg/kg s.c.) تزریق شد که به طور وابسته به مقدار موجب افزایش در تثبیت حافظه گردید. این اثر دگزامتازون بواسطه ریز تزریق درون BLA موسیمول، آگونیست گیرنده های GABA-A (۰/۱۲۵، ۰/۲۵، ۰/۵ μg/rat) ، که قبل از دگزامتازون (۰/۹ mg/kg s.c.) تزریق شده بود کاهش یافت. در صورتیکه ریز تزریق درون BLA بیکوکولین، آنتاگونیست گیرنده های GABA - A (۰/۲۵، ۰/۵، ۰/۷۵ μg/rat) ، با یک مقدار غیر موثر (۰/۱ mg/kg s.c.) دگزامتازون تثبیت حافظه را افزایش داد. و این در حالی بود که مقادیر مذکور موسیمول و بیکوکولین به تنهایی بر حافظه تاثیری نداشتند. نتایج نشان داد که دگزامتازون تثبیت حافظه را افزایش می دهد. از طرف دیگر، به نظر می رسد که گیرنده های GABA-A بخش قاعده ای-جانبی آمیگدال ، این اثر دگزامتازون را میانجیگری می کنند.</p> | | |

مقدمه

یادگیری برای انسان و سایر موجودات زنده از اهمیت بنیادین برخوردار است. در عمل، تمام فعالیت های روزانه (صحبت کردن، فهمیدن، خواندن، ارتباطات اجتماعی و ...) وابسته به دریافت و ذخیره اطلاعات از محیط پیرامون می باشد. حافظه و یادگیری، انسان را قادر می سازد تا مهارت های تازه بیاموزد و رفتارهای تازه در خود ایجاد کند. بدون توانایی دسترسی به تجربیات یا اطلاعات گذشته، انسان قادر نخواهد بود تا زبان مادریش را درک کند، دوستان و اقوام را بشناسد، راه خانه اش را بیابد و ...! زندگی سرشار از تجربه های مستقلی است که هر یک می تواند جدید و ناشناخته باشد. بدون یادگیری احتمالاً هیچ گونه حیات انسانی وجود نمی داشت.

محققان بسیاری بر روی پدیده های مرتبط با حافظه تحقیق کرده اند و کوشیده اند تا آن را بررسی نمایند. هرمان ابینگهاوس^۱ (۱۸۸۵) از اولین محققان حافظه بود که به طور آزمایشگاهی و تجربی حافظه انسان را مطالعه کرد. ویلیام جیمز^۲ (۱۹۰۱) حافظه را به دو حافظه اولیه^۳ و حافظه ثانویه^۴ تفکیک و تقسیم کرد و ۷۰ سال پس از او روانشناسان آنها را حافظه کوتاه مدت و حافظه بلند مدت نامیدند. تولوینگ^۵ (۱۹۷۲) تقسیم بندی حافظه: حافظه سمانتیک^۶ (معنایی) و حافظه اپیزودیک^۷ (رویدادی) را در حافظه بلند مدت پیشنهاد کرد و آلن بدلی^۸ (۱۹۷۴) حافظه کوتاه مدت را حافظ کاری نامید. در دو دهه اخیر، مراحل مختلف حافظه مورد مطالعات بسیاری قرار گرفته، و قوانین و آثار مختلفی در رابطه با این مراحل حافظه مطرح شده است. برخی از مطالعات در پستانداران نشان می دهد که اطلاعات اعمال پیچیده مانند حافظه و یادگیری، در نواحی مختلفی از مغز به ویژه لوب گیجگاهی میانی و سایر نواحی سیستم لیمبیک پردازش میشوند. بررسی های نورو بیولوژیکی بر روی حافظه در بی مهرگان و پستانداران نشان داده است که، تغییرات سیناپسی در نواحی مختلف مغز، نقش اصلی را در شکل گیری حافظه دارند و سیناپسها مهمترین جایگاه ذخیره اطلاعات می باشند. بر این اساس مکانیسم های ملکولی و نقش میانجی های عصبی در این تغییرات سیناپسی تا حدود زیادی شناخته شده است (۷،۵).

1-Ebbinghaus

2-James

3-Primary memory

4-Secondary memory

5-Tulving

6-Semantic memory

7-Episodic memory

8-Baddely

حافظه یکی از قابلیت‌های موجودات زنده برای ذخیره، نگاه داشتن و به یاد آوردن اطلاعات است. سه مرحله اصلی در شکل‌گیری و به یاد آوردن حافظه عبارتند از: مرحله یادگیری^۱ یا رمزگردانی^۲ - مرحله ذخیره‌سازی^۳ یا نگهداری^۴ - مرحله بازیابی^۵ (۶) شواهد زیادی نشان می‌دهد که عوامل متعددی از جمله استرس، هورمون‌ها و میانجی‌های^۶ عصبی بر مراحل مختلف حافظه تأثیر می‌گذارند. تأثیر استرس بر فرآیند حافظه بستگی به نوع استرس، سن، جنس و تفاوت‌های فردی، نوع حافظه و مسیر آن دارد (۱۴۱، ۱۳۶). استرس اثرات گوناگونی را بر عملکرد حافظه نشان می‌دهد، در مواردی حافظه را تقویت (۲۸،۷۷) و در بعضی مواقع حافظه را مختل می‌کند (۱۳۵،۱۵۱). برخی مطالعات بی‌تأثیر بودن استرس بر حافظه را نشان می‌دهند (۴۰). بدیهی است استرس از طریق واسطه‌های هورمونی خود بر مغز، این اعمال را انجام می‌دهد.

گلوکوکورتیکوئیدها دسته‌ای از هورمون‌های استرس هستند که از بخش قشری غده آدرنال آزاد می‌شوند و باعث افزایش قند خون و آزادی ذخایر چربی برای استفاده انرژی می‌شوند. گزارش‌ها حاکی از این است که این هورمون‌ها با نگهداری انرژی در سلول‌های مغزی مشخص، در ایجاد حافظه نقش دارند (۹۱،۱۲۴).

ثابت شده که توزیع گسترده‌ای از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در آمیگدال و به خصوص در بخش قاعده‌ای - جانبی^۷ آن وجود دارد، که فعال شدن این گیرنده‌ها باعث تثبیت حافظه می‌شود (۱۲۳).

آمیگدال بخشی از دستگاه لیمبیک واقع در لب میانی گیجگاهی است که در مهره‌داران عالی نظیر انسان وجود دارد و از سیزده هسته‌ی مختلف که در سه بخش قرار می‌گیرند، تشکیل می‌شود که مهم‌ترین این بخش‌ها، بخش قاعده‌ای - جانبی است که در واسطه‌گری اثرات تعدیل‌کننده عصبی بر تثبیت حافظه نقش دارد (۲۰).

1-Learning stage

2-Encoding

3-Storage

4-Retention

5-Retrieval

6-Neurotransmitter

7-Basolateral amygdala(BLA)

هم چنین مطالعات نشان داده که بخش قاعده ای-جانبی آمیگدال، نقش مهمی در تحصیل و بیان رفتارهای مرتبط با ترس را دارد، عقیده بر این است که گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی بخش قاعده ای-جانبی در تثبیت حافظه ترس شنیداری هم نقش دارند (۱۲۲). از نظر آناتومیکی بخش قاعده ای-جانبی آمیگدال، جایگاهی مناسب در ارتباط با یادگیری است. این بخش آمیگدال، اطلاعات زیادی از نئوکورتکس، تالاموس و هیپوکامپ، هسته لوکوس سرلئوس و هسته مسیر منزوی دریافت می کند (۱۴)، واستطاله های نورونی به مناطق مغزی مختلفی از جمله کورتکس، هیپوکامپ، هسته اکومبنس، هسته دم دار، استریاتوم و قشر انتورینال می فرستد (۸۳).

شواهد نشان میدهد که تزریق گلوکوکورتیکوئیدها بدون بخش قاعده ای - جانبی

آمیگدال، حافظه را تثبیت می کند و این قبیل اثرات با فعال شدن سیستم نورآدرنرژیک درون آمیگدال همراه است. تزریق آنتاگونیست گیرنده β -آدرنرژیک بدون بخش قاعده ای - جانبی تثبیت حافظه را کم می کند و تزریق پس از یادگیری آگونیست گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی به داخل هسته منزوی و یا لوکوس سرلئوس هم با آزاد سازی نوراپی نفرین باعث تثبیت حافظه در بخش قاعده ای - جانبی آمیگدال می گردد (۱۳۰). بنابراین بخش قاعده ای - جانبی یک ناحیه کلیدی است که اثرات استرس و گلوکوکورتیکوئیدها بر شکل گیری حافظه را تعدیل می کند (۶۲). فعال شدن سیستم نورآدرنرژیک درون بخش قاعده ای-جانبی آمیگدال، هم چنین اثرات تعدیل کنندگی دیگر هورمونها و نوروترانسمیترها را بر فرآیند حافظه، میانجیگری میکند (۱۳۰). آمیگدال محل اثر داروهایی که حافظه را تحت تأثیر قرار می دهند، نیز هست. یافته های بدست آمده با استفاده از تزریقات درون آمیگدالی داروهایی که سیستم های آدرنرژیک، اپیوئیدی و گابارژیک را تحت تأثیر قرار می دهند، نشان میدهند که داروهایی که آزاد سازی نوراپی نفرین را در آمیگدال کاهش داده و یا گیرنده های نوراپی نفرین در این ناحیه را مسدود می کنند، حافظه را تضعیف می کنند (۸۵). شواهد بیان می دارند که گیرنده های موسکارتینی کولینرژیک در درون BLA آمیگدال نقش مهمی را در واسطه گری تأثیرات سیستم نورآدرنرژیک بر حافظه ایفا می کنند (۸۵).

تحقیقات اخیر نشان داده اند، ترکیباتی از قبیل بنزودیازپین ها و موسیمول (آگونیست گیرنده های GABA - A) باعث تخریب فرآیند حافظه می شوند، بر عکس ترکیباتی چون پنتیلن تترازول یا بیکوکولین (آنتاگونیست گیرنده های GABA - A) باعث تقویت حافظه می شوند (۳۵). شواهد

نشان میدهد شمار زیادی از نورونها در بخش قاعده ای - جانبی آمیگدال گابارژیک هستند (۱۰۷).

گیرنده های GABA-A اجتماع پنتامری زیر واحدهای متمایز که، یک کانال یونی مرکزی را تشکیل می دهند و به کلرید و به میزان کمتر به آنیونهای بیکربنات نفوذ پذیر هستند، تشکیل می شوند (۶۴). در شرایط فیزیولوژی، فعال شدن GABA-A باعث هیپرپلاریزاسیون و کاهش در تولید پتانسیل عمل می شود (۵۳، ۵۵).

شواهد نشان می دهد که سیستم گابارژیک نقش مهمی را در ذخیره حافظه بازی می کند و اثرات گابارژیک بر فرآیند حافظه نیز مستلزم فعال شدن مکانیزمهای بتا آدرنژیکی آمیگدال می باشد (۴۴). ثبت سلولی از برشهای آمیگدال نشان داد که نورآدرنالین با جلوگیری از سیستم عصبی بازدارنده گابارژیک در بخش قاعده ای - جانبی آمیگدال، موجب پتانسیل تقویت شده طولانی مدت^۱ در سیناپسهای آمیگدال - تالاموس شده است (۱۴۴). یافته ها نشان می دهد که تزریق بعد از آموزش اگونیسست و آنتا گونیست GABA-A به داخل بخش قاعده ای - جانبی آمیگدال، تثبیت حافظه را در آموزشهای بر انگیزاننده احساسات، به ترتیب کاهش و افزایش می دهد (۱۵۰). با توجه به مطالب ذکر شده و مطالعاتی که تا کنون انجام شده آمیگدال نقش مهمی در تثبیت حافظه و یادگیری دارد و گلوکوکورتیکوئیدها با واسطه گیرنده های موجود در ناحیه قاعده ای - جانبی آمیگدال یا از طریق نواحی دیگر مغزی باعث تثبیت حافظه می شوند. از طرف دیگر فعالیت گیرنده های GABA-A مانع از ارتقاء حافظه شده و اثر بازدارندگی بر تثبیت حافظه دارند. با توجه به نقش متفاوت گلوکوکورتیکوئیدها و سیستم گابارژیک بر فرآیند حافظه و با توجه به تراکم زیاد گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی و گابارژیک در بخش قاعده ای - جانبی آمیگدال، در این تحقیق تداخل اثر این دو سیستم بر فرآیند یادگیری و حافظه در بخش قاعده ای - جانبی آمیگدال مورد بررسی قرار گرفت. امید است که نتایج این پژوهش بتواند در شناسایی برخی مکانیسم های موثر در فرآیند یادگیری و حافظه، مفید باشد.

فصل اول

کلیات

و مروری بر
مطالعات دیگران

یادگیری و حافظه

یادگیری و حافظه^۱ ارتباط نزدیکی با هم دارند. یادگیری فرآیندی است که توسط آن اطلاعات جدید کسب شده موجب تغییر رفتار در نتیجه تجربه یا عمل می شود، در حالیکه حافظه به توانایی مغز در ثبت، ذخیره سازی اطلاعات و استفاده مجدد از آنها گفته می شود (۶۷،۷۳،۹۸،۱۴۰). مغز در این ارتباط چهار فرآیند را به ترتیب زیر انجام می دهد:

الف) مرحله ثبت^۲، که دریافت اطلاعات توسط یکی از حواس ویژه انجام شده و در حافظه فوری انباشته می شود، در واقع در این مرحله اطلاعات به نوعی رمز که برای حافظه قابل پذیرش است تبدیل می گردند.

ب) در مرحله تثبیت^۳، اطلاعات ورودی از حالت ناپایدار به شکل پایدار تغییر می یابند. این مرحله نیازمند بیان ژنها و سنتز پروتئینهای جدید است که به تغییرات ساختاری می انجامد.

ج) در مرحله ذخیره سازی^۴، نگهداری اطلاعات در حافظه بصورت طولانی مدت است بطوری که نه جایگزین شود و نه تحلیل رود.

د) و مرحله آخر فراخوانی^۵ یا به یادآوری اطلاعات از محل ذخیره شده می باشد (۳). اگر محیط فراخوانی حافظه همان محیطی باشد که اطلاعات دریافت شده است، اطلاعات به خوبی به یاد آورده می شوند (۸،۴۲،۶۷).

تقسیم بندی حافظه

الف - حافظه کوتاه مدت^۶

برای ورود و رمز گذاری اطلاعات در حافظه کوتاه مدت یا حافظه فوری باید به داده توجه کرد. از آنجا که انسان بطور انتخابی توجه می کند، در حافظه فوری فقط چیزی وجود دارد که انتخاب شده باشد. این حافظه دارای دو نظام رمزگذاری است که شامل رمزگذاری بصری و رمزگذاری صوتی می باشد. فرض بر این است که دو مخزن مجزا در حافظه کوتاه مدت وجود دارند

1- Learning and Memory

2-Registration

3-Consolidation

4-Storage

5-Retrieval

6-Short-term memory

که آزمودنی، اطلاعات زبانی را در مخزن صوتی و اطلاعات فضایی را در مخزن بصری- فضایی ذخیره می کند (۲). اطلاعات زبانی در نیمکره چپ و اطلاعات فضایی در نیمکره راست بصورت کاملاً جداگانه اند. نکته قابل توجه ظرفیت محدود این نوع حافظه است، بطوریکه در اکثر افراد ظرفیت حافظه کوتاه مدت 2 ± 7 جزء^۱ می باشد (مثلاً ۷ کلمه بدون ارتباط با یکدیگر). اطلاعات بیش از هفت جزء نیازمند استفاده از حافظه طولانی مدت^۲ است. در اکثر موارد این اقلام به خاطر سپرده شده، خیلی زود از یاد می روند، بطوریکه دوام این حافظه در حد چند ثانیه تا چند دقیقه می باشد که علت اصلی آن را می توان جایگزینی اقلام قبلی با موارد جدید ذکر کرد. بنابراین هنگامی که توجه فرد به چیز دیگری جلب شود، اجزاء حافظه فوری به طور طبیعی سریع فراموش می شوند، مگر اینکه تحت تأثیر تکرار و تمرین به حافظه طولانی مدت انتقال یابند. به حافظه کوتاه مدت به دلیل نقش مهم آن در محاسبه ها و حل مسائل ذهنی، حافظه در حال کار یا حافظه کاری هم اطلاق می گردد (۱۱۹، ۶۵، ۵۰، ۱۹، ۲). به عبارت دیگر، حافظه کوتاه مدت احتمالاً ایستگاهی بین راهی برای حافظه طولانی مدت است، که اطلاعات باید ابتدا وارد حافظه کوتاه مدت شده، سپس برای انتقال به حافظه طولانی مدت رمزگذاری شوند، ضایعات وارده به کورتکس پیش پیشانی ممکن است باعث اختلال در روند حافظه فوری شوند (۶۷).

ب - حافظه میان مدت^۳ یا اخیر^۴

حافظه های میان مدت ممکن است چند دقیقه، چند روز یا چند هفته باقی بمانند اما این خاطرات سرانجام از بین می روند مگر آنکه رگه های حافظه^۵ به اندازه کافی فعال شوند تا اینکه بتوانند پایدار تر باقی بمانند (۴).

1-Item

2-Long-term memory

3-Middle-term memory

4-Recent memory

5-Memory trace

ج- حافظه طولانی مدت یا دور^۱

اگر حافظه طولانی مدت یکبار ذخیره شود، می توان تا چندین سال و یا حتی تا پایان عمر آن را به خاطر آورد. اطلاعات حسی می توانند بصورت مستقیم به حافظه دراز مدت تبدیل شوند. این حافظه بر اساس اطلاعاتی که در خود ذخیره می کند به دو نوع حافظه مفهومی^۲ یا غیر اخباری^۳ (غیر بیانی) و حافظه صریح^۴ یا اخباری^۵ تقسیم می شود(۲).

ج-۱- حافظه غیراخباری یا مفهومی

حافظه مفهومی که حافظه رفلکسی نیز نامیده می شود، به صورت غیر آگاهانه مورد استفاده قرار می گیرد و معمولاً بکارگیری این حافظه، غیر قابل بیان است. در واقع پدیده هایی مانند مهارتهای ادراکی- حرکتی زندگی، رفلکسهای شرطی و عادات فردی که به محض یادگیری، ناخودآگاه و اتوماتیک از آنها استفاده می شود، جزء حافظه مفهومی می باشند. لازم به ذکر است که این نوع حافظه انعطاف پذیری کمی دارد و احتمال اندکی وجود دارد که دچار تغییر شود، حافظه مفهومی شامل حافظه تسهیلی^۶، حافظه مربوط به مهارتها، یادگیری های شرطی^۷ و غیر شرطی می باشد که در ذیل توضیح داده شده اند (۶۷).

ج-۱-۱- حافظه تسهیلی یا شروع کننده

در این نوع حافظه، یک شروع کننده وجود دارد که یادآوری کلمات و اشیایی که فرد قبلاً با آنها آشنا شده است را، تسهیل می کند. به خاطر آوردن یک کلمه، هنگامی که چند حرف اول آن عرضه شود، مثالی از حافظه تسهیلی می باشد(۲).

1-Remote memory

2-Implicit memory

3-Non-declarative memory

4-Explicit memory

5-Declarative memory

6-Priming memory

7-Associative learning

ج-۱-۲- حافظه مربوط به مهارتها

این نوع حافظه در ارتباط با مهارتهای شخصی می باشد. به عنوان مثال فرد پس از یادگیری رانندگی، به صورت ناخودآگاه از مهارت خود استفاده کرده و در حین رانندگی نیازی به فکر کردن ندارد تا دنده را عوض کند (۶۷).

ج-۱-۳- حافظه مربوط به یادگیری های شرطی

یادگیری به توانایی تغییر رفتار حاصل از تجربه مکرر یک موقعیت معین، که این خود باعث افزایش تعامل و قدرت انطباق جاندار با محیط اطراف می گردد، گفته می شود. یادگیری با دریافت محرکهای محیطی، از طریق حواس ویژه آغاز شده که نهایتاً در مغز به رگه های حافظه تبدیل می گردد. اندازه گیری جنبه ای از عملکرد، نظیر دقت فرد در انجام یک مهارت حرکتی یا توان بازشناسی و تکرار واژه ها، وسیله ای برای سنجش یادگیری است. البته اگر فرد تحت تأثیر انگیزه ناکافی یا اضطراب قرار داشته باشد یادگیری قابل مشاهده نخواهد بود (۳) فرآیند یادگیری از طریق تغییرات فیزیکی و شیمیایی در ساختمان سیستم عصبی که در ایجاد رفتار و تفکر شرکت دارند، انجام می گیرد (۴).

پایه و اساس شرطی شدن، از پیوند بین دو رویداد حادث می شود. در واقع این نوع یادگیری از طریق ارتباط زمانی وقایع با هم شکل می گیرد و شامل شرطی شدن کلاسیک^۱ و شرطی شدن وسیله ای^۲ است. در شرطی شدن کلاسیک که اولین بار توسط ایوان پاولف معرفی گردیده، یک محرک (محرک غیر شرطی) که پاسخی را در حیوان بر می انگیزاند با یک محرک دوم (محرک شرطی) که به طور طبیعی نمی تواند این پاسخ را ایجاد کند، همراه می شود. و در شرطی شدن وسیله ای که اولین بار توسط ثوراندایک مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت، حیوان را بطه ی یک پاسخ، یک فعالیت حرکتی و یا یک محرک معنی دار را با پاداشی مانند غذا یاد می گیرد (۱۹،۲۱،۶۶). در ارتباط با یادگیری های شرطی پنج اصطلاح بررسی شده است که عبارتند از: خاموشی، تعمیم، تمیز، پاداش و تنبیه

1-Classical conditioning

2-Instrumental conditioning

ج-۱-۴- حافظه مربوط به یادگیری‌های غیر شرطی^۱ یا غیر ارتباطی

یادگیری‌های غیر شرطی، ساده‌ترین نوع یادگیری می‌باشند که تغییر در پاسخ‌های رفتاری، بدن‌بال اثر یک نوع محرک حاد ایجاد می‌شود. عادت^۲ و حساس شدن^۳ انواع این نوع یادگیری می‌باشند.

عادت، کاهش پاسخ رفتاری به یک محرک تکراری است. عادت به دلیل کاهش آزادسازی میانجی‌های عصبی در سیناپسها در اثر کاهش ورود کلسیم به درون پایانه‌های عصبی بدن‌بال تحریک مکرر می‌باشد. کاهش فعالیت کانالهای کلسیمی، بدن‌بال هر پتانسیل عمل علت کاهش ورود کلسیم به پایانه‌های عصبی است.

حساس شدن: تشدید پاسخ رفتاری به محرکها، حتی به محرکهایی که قبلاً واکنشی را ایجاد نمی‌کردند، یا واکنش کمی را موجب می‌شدند، است. تقویت یک پاسخ بازتابی در اثر تکرار محرکهای شدید یا ناخوشایند، موجب حساس شدن می‌گردد. علت آن افزایش کلسیم در پایانه‌های عصبی، در اثر فعالیت نورونهای رابط تسهیل کننده سروتونرژیک است، که آزاد سازی میانجی‌های عصبی از نورونهای حسی را افزایش می‌دهد (۶۵).

ج-۲- حافظه اخباری یا صریح

حافظه اخباری، نوعی اندیشیدن آگاهانه است، بطوریکه فرد می‌تواند بیان کند که با تفکر آگاهانه از این نوع حافظه بهره برده است. حافظه اظهاری برای عملکرد خود به هیپوکامپ^۴ و سایر بخش‌های گیجگاهی میانی^۵ مغز نیاز دارد. این نوع حافظه دارای انعطاف پذیری زیادی است، به طوریکه دائماً در حال تغییر و تحول می‌باشد (۶۷). حافظه اظهاری شامل حافظه رویدادی و حافظه معنایی می‌باشد که در ذیل توضیح داده شده‌اند:

1-Non-classical conditioning

2-Habituation

3-Sensitization

4-Hippocamp

5-Midial temporal lobe

ج-۲-۱- حافظه رویدادی

حافظه رویدادی در ارتباط با رویدادهایی است که در طول مدت زندگی هر شخص پدیده آمده است و توانایی به خاطر آوردن مواردی مانند حوادث اتفاق افتاده، خاطرات شخصی با افراد مختلف و مکانهایی که فرد به آنها مراجعه نموده است، را شامل می شود. توانایی به یاد آوردن مکانهای آشنا تحت عنوان حافظه فضایی^۱ یا حافظه مربوط به شناخت مکان اشیاء^۲، نامگذاری شده است (۹۴).

ج - ۲ - ۲ - حافظه معنایی

بر عکس حافظه رویدادی که در آن حوادث شخصی، زمان و مکان آنها رمز گذاری می گردد، حافظه معنایی فقط به حقایق کلی اشاره دارد و این موارد (زمان و مکان) به هیچ وجه در آن رمزگذاری نمی شود. مثلاً زمان و مکانی که در آن آموختید هر چهار سال یکبار اسفند ماه سی روز می شود را ممکن است نتوانید به یاد آورید اما خود این واقعیت را همیشه به یاد دارید (۹۴).

مکانیسم های شکل گیری انواع حافظه

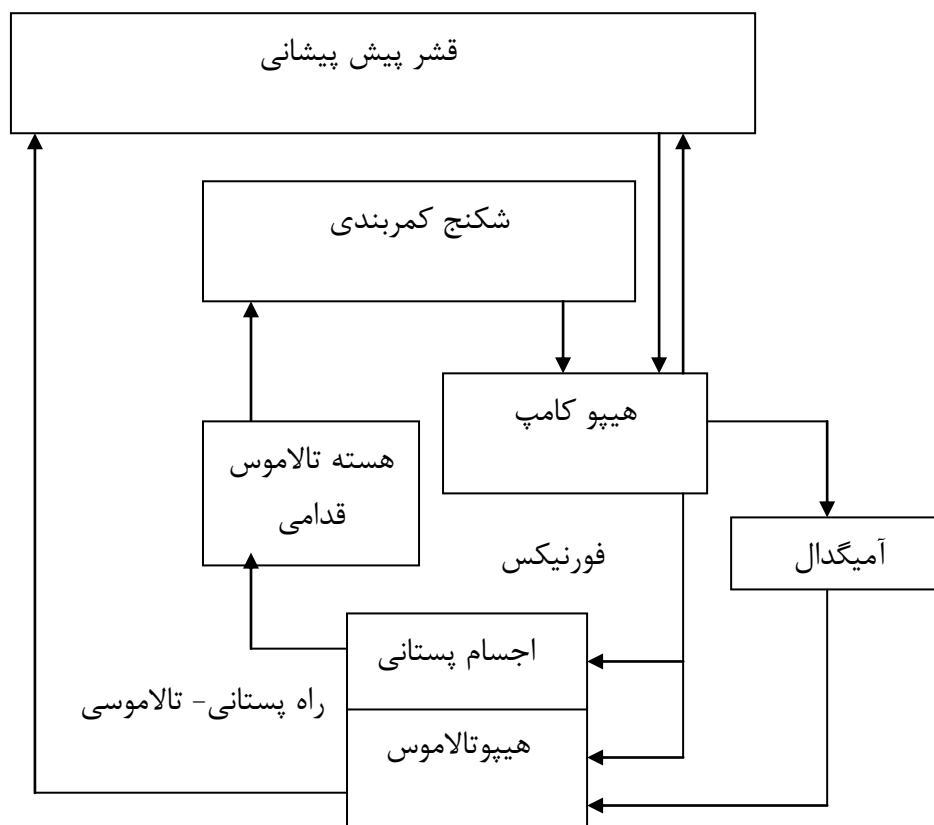
از نظر فیزیولوژیک، حافظه ما توسط تغییراتی در قابلیت انتقال سیناپس از یک نورون به نورون دیگر، در نتیجه فعالیت عصبی ایجاد می شود. این تغییرات، باعث پیدایش مسیرهای جدید یا مسیرهای تسهیل شده برای انتقال سیگنال ها از طریق مدارهای عصبی می گردند. این مسیرهای تسهیل شده مدار نورونی نام دارند. مدار نورونی نمایش فرضی و فیزیکی محلی است که حافظه در آن ذخیره می شود. اهمیت مدار نورونی این است که بعداً می تواند توسط فکر کردن فعال شده و مجدداً خاطره ایجاد کند (۴).

الف - مکانیسم شکل گیری حافظه کوتاه مدت

حافظه کوتاه مدت حاصل فعالیت مداوم عصبی است که، بر اثر گردش مکرر پیام های عصبی در مداری از نورونهای انعکاسی در مدار نورونی موقت حافظه ایجاد می شود (۴).

1-Spatial
2-Object placement

یک مسیر مهم در ایجاد حافظه کوتاه مدت مدار پاپز^۱ است که برای کارکرد این حافظه ضروری است. در این مدار ارتباطهای آورانی و وابرانی مهمی وجود دارد، به طوری که هیپوکامپ هر سمت از مغز، رشته های عصبی را از طریق فورنیکس^۲ به اجسام پستانی^۳ فرستاده، سپس از طریق راه پستانی - تالاموسی به هسته تالاموس قدامی^۴ مرتبط می گردد. الیاف در نهایت به شکنج کمربندی^۵ رفته و سپس از این راه دوباره به هیپوکامپ می رسند که کامل کننده یک حلقه بسته و پیچیده می باشد. مدار پاپز از طریق اجسام پستانی به تشکیلات مشبک ساقه مغز مرتبط می شود. در نتیجه این مدار می تواند سیستم لیمبیک را تحت تاثیر قرار دهد (۶۶).



شکل ۱-۱- مدار پاپز (۷۳)

- 1-Pape circuit
- 2-Fornix
- 3-Mamillary body
- 4-Anterior thalamic nuclei
- 5-Cingulate gyrus

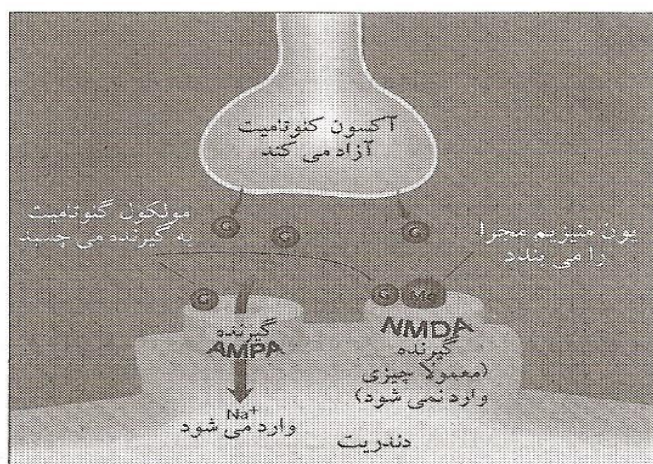
ب- مکانیسم شکل گیری حافظه طولانی مدت:

مکانیسم های عمده در تشکیل حافظه طولانی مدت، شامل تسهیل و مهار پیش سیناپسی و هم چنین تقویت طولانی مدت می باشد. در مهار پیش سیناپسی، سیناپسهای مهاری نفوذ پذیری غشاء برای ورود یونهای کلر یا خروج یونهای پتاسیم را برای مدتی حدود یک تا دو میلی ثانیه افزایش می دهند، که این عمل به نوبه خود ورود یونهای کلسیم را کاهش داده و در نهایت پتانسیل داخلی نورون به رقم منفی تری از حد طبیعی خود کاهش می یابد. این شرایط، باعث کاهش میزان آزاد شدن نوروترانسمیترهای تحریکی در فضای سیناپسی و محدود شدن دامنه توانایی عمل سیناپس می گردد. در تسهیل پیش سیناپسی ورود یونهای سدیم موجب شده پتانسیل استراحت غشاء کمتر منفی باشد، این تغییر، نورون را آماده تحریک کرده و به این ترتیب آزاد شدن نوروترانسمیترها در فضای سیناپسی افزایش می یابد و در نتیجه تحریک بیشتری به وجود می آید (۱). تقویت طولانی مدت، بهترین بیان برای مکانیسم سلولی یادگیری و حافظه طولانی مدت^۱ می باشد. نوروترانسمیتر تحریکی گلوتامات در بسیاری از نورونهای دستگاه عصبی مرکزی از هر نوروترانسمیتر دیگری بیشتر وجود دارد و اعتقاد بر این است که از میان گیرنده های گلوتامات، NMDA^۲ در یادگیری و حافظه نقش مهمی ایفا می کند (۹۳) وقتی گلوتامات به گیرنده NMDA می چسبد درحالی که غشا در حالت پتانسیل استراحت است، مجرای یون معمولاً بوسیله یونهای منیزیم بسته است (شکل ۱-۲). مجرای NMDA فقط در صورتی باز می شود که منیزیم آن را ترک کند. اگر آکسونی بارها گلوتامات آزاد کند تعداد زیادی یون سدیم از طریق مجاری AMPA^۳ (گیرنده دیگر گلوتامات، که پاسخ آن به گلوتامات باز کردن مجاری سدیم است در حالیکه پاسخ NMDA به گلوتامات به میزان قطبی شدن در غشا بستگی دارد) وارد می شوند که دندریت به نحو چشمگیری ناقطبی می شود که در نتیجه مولکولهای منیزیم جابجا شده و گلوتامات قادر بر باز کردن مجرای NMDA می شود (شکل ۱-۲، ۱-۳). در این لحظه سدیم و کلسیم از طریق مجرای NMDA وارد می شوند. ورود کلسیم عامل مهمی در فعال کردن پروتئینها جهت افزایش توان درازمدت (LTP) می باشد (۱۰۷). LTP اولیه، موجب حافظه کوتاه مدت و LTP طولانی، موجب حافظه درازمدت می شود (۸۲).

1-Long-term potentiation (LTP)

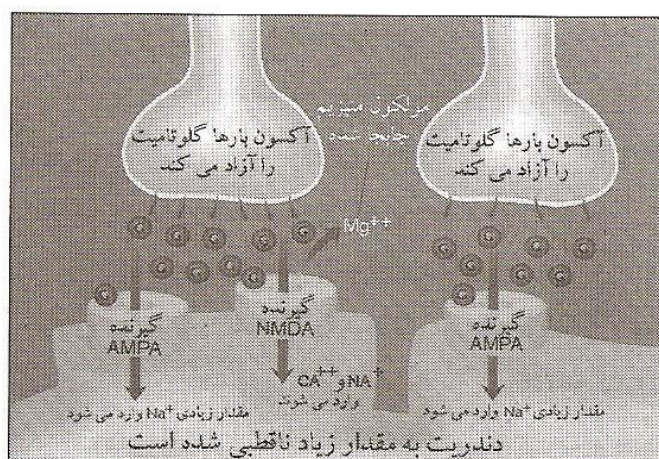
2-N-methyl-D-aspartate

3-a-amino-3-hydroxy 5-methylisoxazole-propionic acid



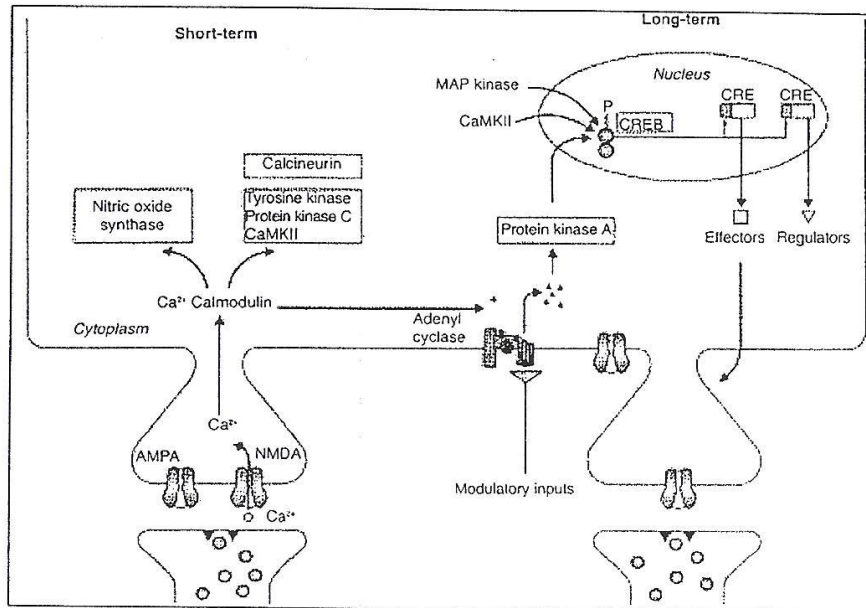
شکل ۱-۲- گیرنده های AMPA و NMDA قبل از افزایش توان دراز مدت

گلوتامات به هر دو گیرنده می چسبد. درگیرنده AMPA مجرای را باز می کند تا به یونهای سدیم اجازه دهد وارد شوند. به گیرنده NMDA می چسبد ولی معمولاً نمی تواند مجرا را که یونهای منیزیم آن را بسته اند، باز کند. (۵).



شکل ۱-۳- گیرنده های AMPA و NMDA در مدت افزایش توان دراز مدت

اگر یک یا چند گیرنده AMPA بارها تحریک شده باشند، سدیم کافی وارد میشود تا غشا دندریت را به مقدار زیاد ناقطبی کند. انجام این کار یونهای منیزیم را جابجا میکند و گلوتامیت را قادر می سازد گیرنده NMDA را باز کند که سدیم و کلسیم از طریق آن وارد می شوند (۵).



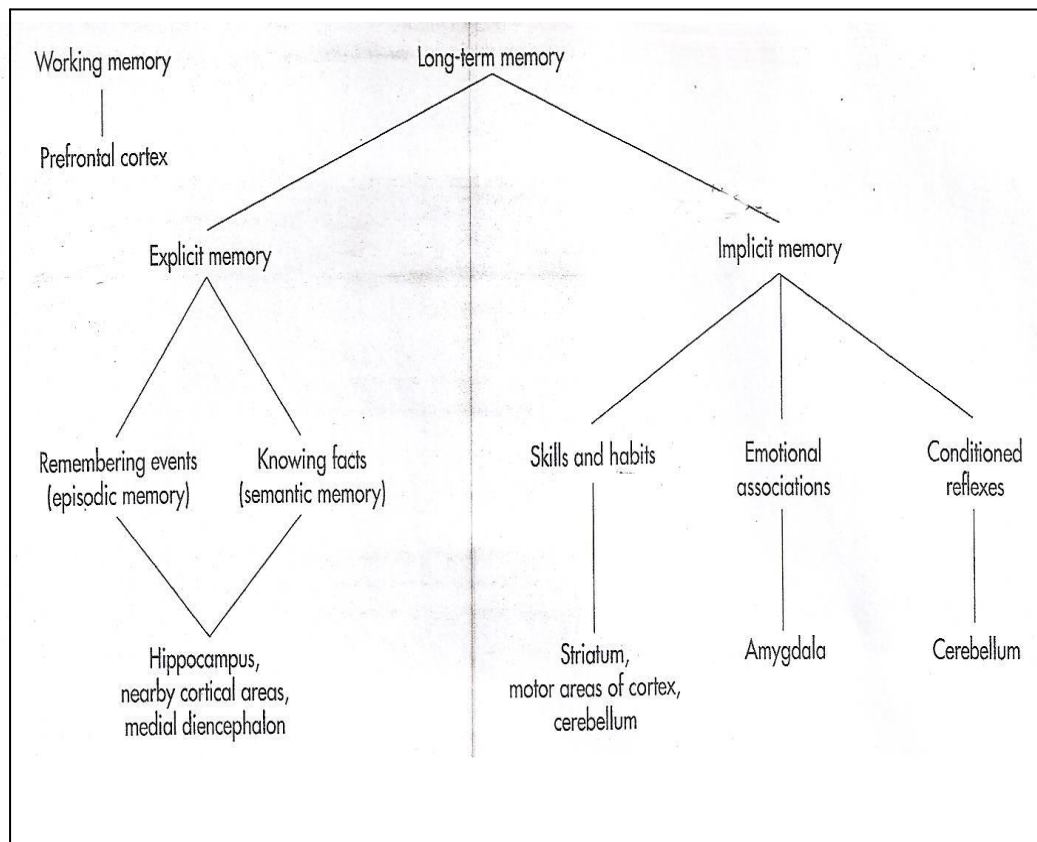
شکل ۱-۴ - مکانیسم های مولکولی حافظه های کوتاه مدت و بلند مدت، دخالت آدنیلیل سیکلاز و گیرنده های NMDA نشان داده شده است. فرآیند حافظه کوتاه مدت، مرکب از تغییرات کوتاه مدت در قدرت سیناپسی است، حال آنکه فرآیند حافظه ی طولانی مدت با دخالت نسخه برداری ژنها و سنتز پروتئینها برای تغییرات ساختمانی همراه است. (۲۱)

نقش قسمتهای مختلف مغز در فرآیند حافظه

انواع حافظه به سلامت بخشهای مختلفی از مغز وابسته است، به طوریکه حافظه های اخباری به هیپوکامپ و حافظه های غیر اخباری عادات و مهارتها به استریاتوم، حافظه غیر اخباری حرکات عضلانی به مخچه و یادگیری ارتباطی به آمیگدال ارتباط دارند (۱۱۹، ۱۹).
قشر پیشانی و شکنج گیجگاهی میانی در حافظه کوتاه مدت کاری و هیپوکامپ و نواحی قشری مجاور در آن از لوب گیجگاهی در تبدیل حافظه ی کوتاه مدت به حافظه بلند مدت نقش مهمی دارند (۱۱۹).

هیپوکامپ و آمیگدال که دو ساختار لوب گیجگاهی میانی هستند، به دو سیستم حافظه مستقل ارتباط دارند که هر کدام از ویژگیهای کاربردی منحصر به فردی برخوردار هستند. در شرایط احساسی و عاطفی، این دو سیستم به روش نامحسوس اما بسیار مهم با یکدیگر تعامل دارند. به ویژه، آمیگدال می تواند رمزگذاری و ذخیره حافظه ی وابسته به هیپوکامپ را تنظیم

کند، بخش هیپوکامپ، نیز با تفسیر ضمنی مفاهیم عاطفی وقایع، می تواند هنگام رویارویی با محرکهای عاطفی بر پاسخ آمیگدال تأثیر گذار باشد. اگر چه این سیستم های حافظه مستقل هستند اما هنگام تلاقی عواطف و احساسات با حافظه به طور هماهنگ عمل می کنند(۱۱۴). شکل ۱-۵ مراکز مغزی درگیر در فرایند حافظه های مختلف را نشان می دهد. یکی از مراکز مغزی مهم در حافظه هیجانی آمیگدال است (۱۰۱).



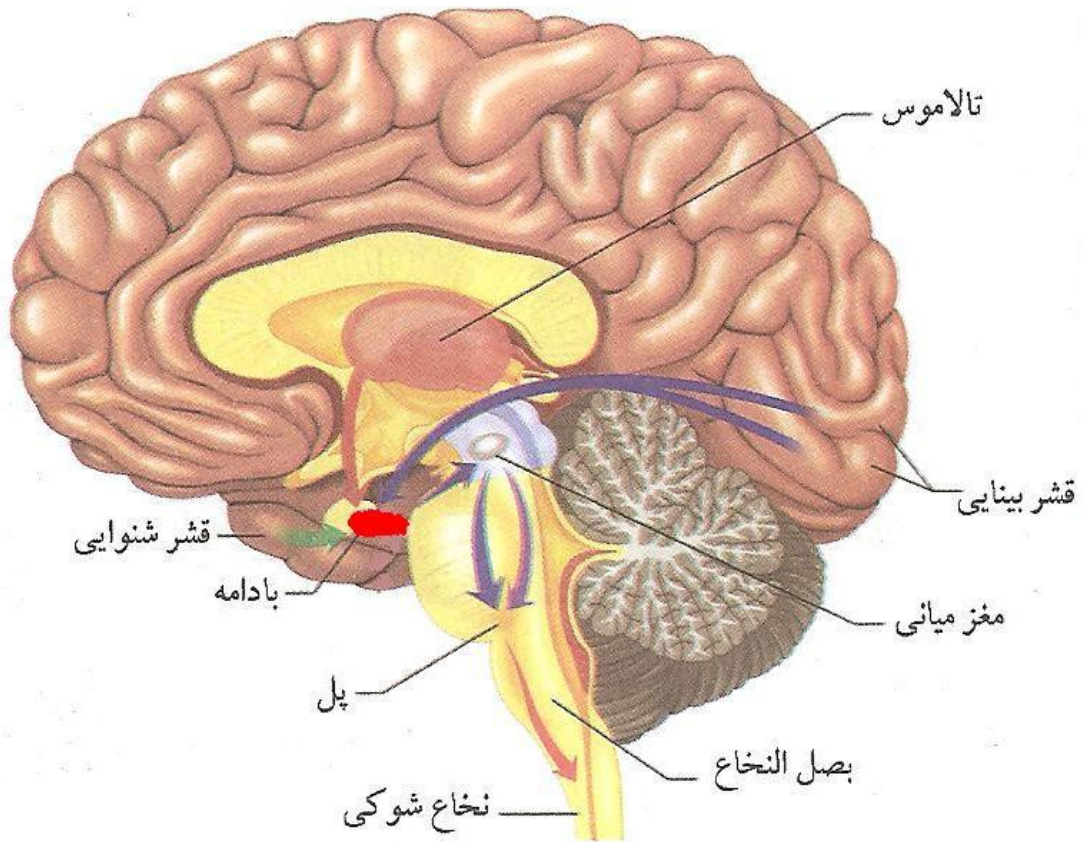
شکل ۱-۵ - شمایک مراکز مغزی درگیر در فرایند انواع حافظه های طولانی مدت(۱۰۱)

آمیگدال (بادامه)

آمیگدال بخش بادامی شکل از لوب گیجگاهی میانی است (۱۳۳) که جایگاه آن درست در زیر قشر قطب میانی قدامی هر لوب گیجگاهی می باشد و دارای ارتباطات متعددی با قسمت‌های مختلف دستگاه عصبی از جمله هیپوکامپ، سپتوم، تالاموس، قشر جدید^۱، قشر انتورینال، هسته دم دار^۲ و به ویژه هیپوتالاموس می باشد (۸۸، ۸۵، ۸۳، ۴). آمیگدال را با توجه به این ارتباطات متعدد، پنجره ای نامیده اند که دستگاه لیمبیک از طریق آن موقعیت شخصی را در دنیا مشاهده می کند (۴). آمیگدال از هسته های مختلفی تشکیل شده که در ارتباطات آناتومیکی و ویژگیهای نوروشیمیایی و فیزیولوژیکی با هم متفاوت هستند. دسته های اصلی هسته ها شامل جانبی^۳، قاعده ای^۴، میانی^۵، قدامی^۶، مرکزی^۷ و قشری^۸ می باشند (۱۳۸). بر اساس مطالعات بافت شناسی هسته های آمیگدالی به سه گروه تقسیم می شوند:

الف) گروه جانبی – قاعده ای : شامل هسته های جانبی، قاعده ای و قاعده ای ضمیمه^۹ می باشد.
 ب) گروه قشری^{۱۰} : که از هسته های قشری و هسته راه بویایی جانبی تشکیل شده است.
 ج) گروه میانی – مرکزی^{۱۱} : که در برگیرنده هسته های مرکزی و میانی آمیگدالی است.
 علاوه بر این، تعدادی هسته به نام توده های سلولی بینابینی و هسته های ناحیه آمیگدالی - هیپوکامپی مجزا از گروه های ذکر شده، در آمیگدال نیز وجود دارند (۱۳۸، ۱۳۱، ۵۶). شکل ۱-۶، جایگاه آمیگدال در مغز را نشان میدهد.

-
- 1-Neocortex
 - 2-Caudata nucleus
 - 3-Lateral
 - 4-Basal
 - 5-Medial
 - 6-Anterior
 - 7-Central
 - 8-Cortical
 - 9-Accessory basal
 - 10-Cortical nuclei
 - 11-Centro medial nuclei



شکل ۱-۶- جایگاه بادامه (آمیگدال) در سیستم عصبی مرکزی (۳)

الف - آورانها و وابرانهای آمیگدال

هسته های آمیگدالی، آورانهای زیادی را از نواحی مختلف مغزی دریافت کرده و به طور گسترده وابرانهایی را به نواحی قشری مغز ارسال می کنند. آورانها از نواحی قشر مغز و تالاموس، اطلاعاتی از نواحی حسی قشری و ساختمانهای مرتبط با سیستم های حافظه را به آمیگدال انتقال می دهند و از هیپوتالاموس و ساقه مغزی، اطلاعاتی در ارتباط با رفتار و سیستم اتونومیک به آمیگدال ارسال می گردد. منبع اصلی اطلاعات حسی به آمیگدال قشر مغز است (۱۳۱، ۱۱۵)، اغلب این آورانها گلوتاماترژیک هستند و از لایه ۵ نورونهای پیرامیدال منشاء می گیرند. بیشتر این آورانها از طریق کپسول خارجی وارد آمیگدال می شوند. این ورودیها را می توان به سه دسته تقسیم کرد:

- الف) آورانهایی که اطلاعات حواس بویایی، پیکری، احشایی، شنوایی و بینایی را از نواحی ارتباطی قشر و پیاز بویایی و قشر بویایی به آمیگدال می رسانند.
- ب) آورانهایی که مودالیتتهای حسی چند کیفیتی را از قشر پیشانی، قشر پری رینال و هیپوکامپ به آمیگدال انتقال می دهند.
- ج) آورانهایی که اطلاعات را از سیستم حافظه لوب گیجگاهی شامل قشر پری رینال، انتورینال، پاراهیبوکامپ که در حافظه درازمدت نقش دارند، به آمیگدال انتقال می دهند (۱۳۱).
- از سوی دیگر انشعابات گسترده ای از هسته های آمیگدال به نواحی مختلف مغز، از جمله قشر پری رینال، قشر پیش پیشانی، قشر بویایی، نواحی حسی قشر مغز و هم چنین به سیستم حافظه ای لوب گیجگاهی میانی، به ویژه به هیپوکامپ می رسد. هسته اکومبنس، هیپوتالاموس، استریاترمنالیس و ساقه مغز بخشهای دیگری هستند، که از آمیگدال تارهای عصبی را به صورت مستقیم یا غیر مستقیم دریافت می کنند (۱۳۱، ۷۴، ۵۶). وابرانهای آمیگدال به هیپوتالاموس، استریاترمنالیس و ماده خاکستری دور قنات مغز میانی، زمینه آناتومیکی برای تنظیم فرآیندهای احشایی را فراهم می کند (۱۳۸).

وابرانها از کمپلکس قاعده ای - جانبی از نورونهای مشابه پیرامیدال ناشی شده و اغلب گلوتاماترژیک هستند. هم چنین آمیگدال در پاسخهای احساساتی به ویژه در ترس و چگونگی ترس نقشی مهم دارد. این پاسخ ها شامل سرد شدن، آزاد شدن انرژی، آزاد شدن هورمونهای