

و خداوند

و خداوند

و خداوند

و خداوند

جانشین همه نداشته های من است

و خداوند

جانشین همه نداشته های من است

سپاسگذاری:

با سپاس از استاد بسیار محترم، سرکار خانم دکتر منیژه کرمی به خاطر راهنمایی‌ها و مطالب آموزشی که از ایشان آموختم.

با سپاس از آقای دکتر محمد رضا جلالی و سرکار خانم دکتر فرزانه طابونی به خاطر راهنمایی‌های ارزشمندشان.

و با قدر دانی از تمامی دوستان عزیز و بسیار صمیمی ام، که در کنارشان واژه‌ی دوستی را حرفه به حرفه و هجا به هجا به جان خویش چشیدم.



دانشگاه شاهد  
دانشکده علوم پایه

پایان نامه

جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته علوم جانوری گرایش فیزیولوژی

**عنوان:**

نقش نیتریک اکساید در هیپوکامپ پستی موش بزرگ در شرطی سازی ناشی از  
مرفین به دنبال تخریب نوروتوکسیک آن ناحیه با کلشی سین

**استاد راهنما:**

دکتر منیژه کرمی

**استادان مشاور:**

دکتر محمدرضا جلالی ندوشن

دکتر فرزانه صابونی

**دانشجو:**

سهیلا پورخداداد

بهار ۱۳۸۹

تقدیم به مادرم

که عشق را برایم معنی کرده است،

او که هر آنچه داشت تقدیم کرد

تا من به هر آنچه دارم برسم

و خواهران مهربان و صبورم لایلا و نکیلا

که دست یاریشان همیشه گرمی، بخش دستانم بوده است

## چکیده

کلشی سین یک آلکالوئید گیاهی است که مجموعه ای از اعمال سلولی از جمله میتوز، ترشح، طویل شدن سلول، مورفولوژی و حرکت سلول را معیوب می کند. طبق تحقیقات قبلی تزریق کلشی سین به داخل شکنج دندان ای باعث تخریب سلول های گرانولی شده و حافظه فضایی را مختل می کند. این ماده به توبولین متصل می شود و میکروتوبول ها را دپلمیریزه می کند و به این واسطه باعث تخریب فرایندهای انتقالی وابسته به میکروتوبول ها از جمله جریان آکسوپلاسمیک سریع می شود. در این تحقیق تزریق دو طرفه کلشی سین (1  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) با دوز های مختلف (8-1  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) به داخل CA1 هیپوکامپ به منظور تخریب و کاهش جمعیت سلول های پیرامیدال CA1 و هم زمان تاثیر کلشی سین و نیتریک اکساید هیپوکامپ پستی بر روی ترجیح مکان شرطی شده<sup>1</sup> (CPP) و رفتار جستجوی دارو در مدل شرطی با مرفین مطالعه شد. شرطی سازی با کمک روش غیر طرفدار (Unbiased) مشتمل بر سه مرحله آشنایی، شرطی سازی و آزمون اجرا شد. طبق نتایج، تزریق داخل هیپوکامپی کلشی سین 8  $\mu\text{g}/\text{rat}$  باعث کاهش تعداد نورونهای پیرامیدال ناحیه CA1 هیپوکامپ شده و یادگیری و رفتار جستجوی دارو را در حیوانات تحت آزمایش کاهش داد. اما تزریق زیر جلدی مرفین (5 mg/kg) روزانه یکبار طی شرطی سازی، باعث القا CPP در موش هایی شد که قبلا تحت تزریق داخل هیپوکامپی (CA1) کلشی سین 8  $\mu\text{g}/\text{rat}$  به عنوان عامل تخریب (Lesion) قرار گرفته بودند. تزریق L-آرژینین (3  $\mu\text{g}/\text{rat}$ )، پیش ساز NO، CPP القا شده توسط مرفین را تقویت کرد. تزریق L-NAME (3  $\mu\text{g}/\text{rat}$ )، یک دقیقه قبل از قبل از L-آرژینین باعث کاهش پاسخ L-آرژینین گردید. این پژوهش نشان داد که NO در CA1 هیپوکامپ در بیان پاسخ مرفین در حیوانات تحت تخریب با کلشی سین نقش دارد. مرفین ممکن است به علت تحریک رسپتورهای اپیوئیدی در تگمنتوم شکمی باعث افزایش سطح دوپامین در هیپوکامپ پستی شده، و اثر تخریبی کلشی سین را تحت تاثیر قرار داده و القا CPP و رفتارهای جستجوی دارو را امکان پذیر کرده است. اثر NO نیز می تواند به واسطه دوپامین در آن ناحیه تنظیم شود که مطالعات آتی نقش این مکانیسم را روشن خواهد کرد.

<sup>1</sup> - Conditioned place preference

## فهرست

صفحه	عنوان
۱.....	فصل اول: مقدمه و پیشینه تحقیق.....
۲.....	۱-۱- مقدمه.....
۴.....	۲-۱- تعریف حافظه و یادگیری.....
۴.....	۱-۲-۱- یادگیری چیست؟.....
۴.....	۲-۲-۱- حافظه چیست؟.....
۵.....	۳-۲-۱- انواع مختلف یادگیری.....
۶.....	۴-۲-۱- حافظه بیانی.....
۸.....	۳-۱- مراحل تشکیل حافظه.....
۹.....	۴-۱- پتانسیل طولانی مدت سیناپس های هیپوکامپ.....
۱۲.....	۵-۱- مکانیسم مولکولی LTP.....
۱۴.....	۶-۱- تبدیل حافظه کوتاه مدت به بلند مدت.....
۱۷.....	۷-۱- تضعیف طولانی مدت سیناپسی.....
۱۹.....	۸-۱- عوامل موثر در LTP و LTD ناحیه CA1 هیپوکامپ.....
۲۰.....	۹-۱- سیستم نیتریک اکساید.....
۲۰.....	۱-۹-۱- نیتریک اکساید (NO) به عنوان یک نوروترنسمیتر.....
۲۱.....	۲-۹-۱- انتشار و تنظیم فعالیت نیتریک اکساید در مغز.....
۲۱.....	۳-۹-۱- NO به عنوان پیامبر برگشتی در LTP.....
۲۳.....	۴-۹-۱- خانواده نیتریک اکساید سنتاز.....
۲۴.....	۵-۹-۱- تنظیم nNOS توسط کلسیم.....
۲۵.....	۱۰-۱- نورواناتومی هیپوکامپ.....
۲۶.....	۱۱-۱- هیپوکامپ و حافظه فضایی.....
۲۶.....	۱۲-۱- ورودی ها و خروجی های هیپوکامپ.....
۲۷.....	۱۳-۱- نقش هیپوکامپ در یادگیری.....

۲۸	۱۴-۱- اپیوئید ها
۲۸	۱-۱۴-۱- رستوره‌های اپیوئیدی
۳۰	۲-۱۴-۱- پیتیدهای اپیوئید درونزاد
۳۱	۳-۱۴-۱- مکانیسم عمل اپیوئید ها
۳۲	۴-۱۴-۱- مسیر پاداش
۳۲	۵-۱۴-۱- مناطق درگیر در مسیر پاداش
۳۴	۶-۱۴-۱- تاریخچه شرطی شدن مکانی
۳۵	۱-۱۵-۱- کلشی سین
۳۶	۱-۱۵-۱- ساختار کلشی سین
۳۷	۲-۱۵-۱- مکانیسم عمل کلشی سین
۳۸	۳-۱۵-۱- متابولیسم کلشی سین
۴۰	۴-۱۵-۱- اثرات بیولوژیکی کلشی سین
۴۱	۵-۱۵-۱- اثر نوروتوکسیک کلشی سین
۴۵	فصل دوم: مواد و روش ها
۴۶	۱-۲- ابزار
۴۶	۲-۲- مواد مصرف شدنی
۴۷	۳-۲- داروها
۴۸	۴-۲- حیوانات
۴۸	۵-۲- روش جراحی و تزریق داخل مغزی
۴۸	۱-۵-۲- جراحی با استروناکس
۵۲	۲-۵-۲- تزریق داخل مغزی کلشی سین
۵۴	۳-۵-۲- تزریق L - NAME و L-آرژنین در روز آزمون
۵۴	۶-۲- دستگاه ترجیح مکان شرطی
۵۵	۱-۶-۲- مدل ترجیح مکان شرطی
۵۶	۲-۶-۲- روش محاسبه علائم رفتاری



۵۷	۲-۷- تایید بافتی
۶۱	۲-۸- محاسبات آماری
۶۲	فصل سوم: نتایج
۶۳	۳-۱- اثر کلشی سین
۶۳	۳-۱-۱- اثر تزریق داخل هیپوکامپی CA1 کلشی سین بر یادگیری در مدل شرطی سازی مکانی
۶۴	۳-۱-۲- اثر کلشی سین بر علائم رفتاری
۶۵	۳-۲- اثر مرفین
۶۵	۳-۲-۱- اثر مرفین در القا شرطی شدن مکانی در موشهای که قبلا تحت تزریق داخل CA1 کلشی سین (۲ و ۸ μg/rat) به عنوان عامل تخریب (Lesion) قرار گرفته است:
۶۷	۳-۲-۲- اثر مرفین در بیان نشانه های رفتاری موش شرطی شده ای که قبلا تحت تزریق داخل هیپوکامپی (CA1) کلشی سین ۲ μg/kg به عنوان عامل تخریب (Lesion) قرار گرفته است:
۶۸	۳-۲-۳- اثر مرفین در بیان نشان های رفتاری موش شرطی شده که قبلا تحت تزریق داخل هیپوکامپی (CA1) کلشی سین ۸ μg/rat به عنوان عامل تخریب (Lesion) قرار گرفته است:
۶۸	۳-۳- اثر تداخل کلشی سین و نیتریک اکساید در موش های شرطی شده با مرفین
۶۸	۳-۳-۱- اثر عوامل نیتریک اکساید در القا شرطی سازی مکانی در موش های شرطی شده با مرفین که قبلا تحت تزریق داخل CA1 کلشی سین ۸ و ۲ μg/rat به عنوان عامل تخریب Lesion واقع شده اند:
۷۰	۳-۳-۲- اثر تزریق دوطرفه L-NAME در ناحیه CA1 هیپوکامپ پیش از تزریق هسته ای L- آرژینین در روز آزمون در موش های شرطی شده با مرفین که قبلا تحت تزریق داخل CA1 کلشی سین ۸ و ۲ μg/rat به عنوان عامل تخریب Lesion واقع شده اند:
۷۱	۳-۳-۳- اثر عوامل نیتریک اکساید در بیان نشان های رفتاری موش های شرطی شده با مرفین که قبلا تحت تزریق داخل هیپوکامپی CA1 کلشی سین ۲ μg/kg به عنوان عامل تخریب (Lesion) واقع شده اند:
۷۳	۳-۴- اثر عوامل نیتریک اکساید در بیان نشانه های رفتاری موش های شرطی شده ای که قبلا تحت تزریق داخل CA1 کلشی سین ۸ μg/rat به عنوان عامل تخریب (Lesion) قرار گرفته اند:
۷۵	۳-۴- تایید بافتی
۷۶	فصل چهارم: بحث

پیشنهادات..... ۸۵

منابع..... ۸۶

## فهرست شکل ها

- شکل ۱-۱- طبقه بندی انواع مختلف حافظه بلند مدت و ساختارهای مغزی مرتبط ..... ۸
- شکل ۱-۲- موقعیت نسبی قسمت‌های سیستم لیمبیک دخالت کننده در یادگیری و حافظه..... ۱۰
- شکل ۱-۳- دیاگرام سرتاسر هیپوکامپ موش..... ۱۲
- شکل ۱-۴- کانال رسپتور NMDA فقط در طول دپلاریزاسیون نوروپس سیناپسی باز می شود..... ۱۴
- شکل ۱-۵- مکانیسم LTP ..... ۱۷
- شکل ۱-۶- تضعیف طولانی مدت سیناپس در هیپوکامپ..... ۱۹
- شکل ۱-۷- مکانیسم اثر NO در تشکیل حافظه..... ۲۳
- شکل ۱-۸- مسیر متابولیکی تشکیل NO ..... ۲۳
- شکل ۱-۹- رسپتور اپیوئیدی متصل به G-پروتئین..... ۳۰
- شکل ۱-۱۰- مدار پاداش..... ۳۴
- شکل ۱-۱۱- ساختار شیمیایی کلشی سین..... ۳۷
- شکل ۱-۱۲- گیاه کلشی سیوم ..... ۳۸
- شکل ۱-۱۳- میکروتوبول های شبکه فیلامنت ها در سراسر سیتوپلاسم..... ۴۰
- شکل ۱-۲- موقعیت ناحیه CA1 هیپوکامپ..... ۴۹
- شکل ۲-۲- روش جراحی و کانول گذاری در ناحیه CA1 هیپوکامپ..... ۵۰
- شکل ۲-۳- روش تزریق داخل صفاقی ..... ۵۱
- شکل ۲-۴- دستگاه استرئوتاکس..... ۵۱
- شکل ۲-۵- تزریق کلشی سین به ناحیه CA1 هیپوکامپ..... ۵۳
- شکل ۲-۶- تزریق داخل مغزی L-NAME و L-آرژنینین پس از Recovery ..... ۵۳
- شکل ۲-۷- دستگاه شرطی سازی..... ۵۵
- شکل ۳-۱- تاثیر تلقیح کلشی سین در یادگیری مدل شرطی سازی مکانی..... ۶۳
- شکل ۳-۲- ترجیح مکانی القا شده توسط مرفین ..... ۶۶

شکل ۳-۳- اثر تزریق دو طرفه داخل هیپوکامپی CA1-L-آرژینین در مقادیر (۳، ۱، ۰/۳)  $\mu\text{g}/\text{rat}$  در روز تست در موش های شرطی شده با مرفین که قبلا تحت تزریق داخل CA1 کلشی سین واقع شده اند..... ۶۹

شکل ۳-۴- اثر پیش تزریق دو طرفه L-NAME در ناحیه CA1 هیپوکامپ مقدم بر L-آرژینین در موشهای شرطی شده با مرفین که قبلا تحت تخریب کلشی سین واقع شده اند..... ۷۰

شکل ۳-۵- تزریق کلشی سین  $8 \mu\text{g}/\text{rat}$  به ناحیه CA1 هیپوکامپ..... ۷۵

شکل ۳-۶- ناحیه CA1 هیپوکامپ بدون تزریق دارو..... ۷۵

### فهرست جدول ها

جدول ۱-۱- انواع رسپتورهای اپیوئیدی و محل توزیع شان در مغز..... ۳۱

جدول ۱-۲- اثرات جانبی کلشی سین..... ۴۱

جدول ۱-۲- رقت های مختلف الکل و مراحل شفاف سازی و پارافین دهی را نشان می دهد..... ۶۰

جدول ۱-۳- علائم رفتاری القای شده بوسیله کلشی سین..... ۶۵

جدول ۲-۳- تداخل مرفین با کلشی سین  $2 \mu\text{g}/\text{rat}$  در بروز رفتارهای جستجوی دارو..... ۶۷

جدول ۳-۳- تداخل مرفین با کلشی سین  $8 \mu\text{g}/\text{rat}$  در بروز رفتارهای جستجوی دارو..... ۶۸

جدول ۳-۴- اثر L- آرژینین بر رفتارهای جستجوی دارو در حیوانات تحت Lesion با کلشی سین  $2 \mu\text{g}/\text{rat}$ ..... ۷۱

جدول ۳-۵- اثر پیش تزریق L-NAME را مقدم بر L-آرژینین بر رفتارهای جستجوی دارو در حیوانات Lesion با کلشی سین  $2 \mu\text{g}/\text{rat}$  که تحت مکانیسم شرطی سازی با مرفین قرار گرفته اند..... ۷۲

جدول ۳-۶- اثر L- آرژینین بر رفتارهای موشهای شرطی شده با مرفین که قبلا تحت Lesion با کلشی سین  $8 \mu\text{g}/\text{rat}$  قرار داشته اند..... ۷۳

جدول ۳-۷- اثر L-NAME بر رفتارهای موشهای شرطی شده با مرفین که قبلا تحت Lesion با کلشی سین  $8 \mu\text{g}/\text{rat}$  قرار داشته اند..... ۷۴

فصل اول:

مقدمه و پیشینه تحقیق

هیپوکامپ دارای نقش اساسی در شکل‌گیری چندین نوع حافظه از جمله حافظه فضایی است (Meilandt et al. 2004). به عبارتی می‌توان چنین بیان داشت که هیپوکامپ برای تشکیل یک نقشه فضایی از محیط اطراف تخصص یافته است. از سوی دیگر مدارک زیادی وجود دارد که بر نقش هیپوکامپ در یادگیری و فراخوانی اطلاعات فضایی دلالت می‌کنند. هیپوکامپ یکی از مراکز تثبیت و ذخیره اطلاعات است.

هیپوکامپ پشتی (CA1) بالاترین تراکم دوپامین هیپوکامپی را دارا است (Ishikawa et al. 1982) که خاستگاه اصلی این انشعابات دوپامینرژیک، ناحیه VTA است (Scatton et al. 1980). دوپامین در بحث رفتارهای منتهی شونده به پاداش، باعث روی آوردن به ماده مخدر (فاز تمایل) (Schmidt, 2001) و ایجاد ارتباط بین محرک یا عامل سرخوشی‌آور و محرک‌هایی می‌شود که در گذشته خنثی بودند (Robinson, 1993) که این امر جزئی از مقوله حافظه ارتباطی است.

NO از L- آرژینین بوسیله NO سنتاز بعد از فعالیت رسپتور NMDA تشکیل می‌شود. NO در انواعی از اعمال فیزیولوژیکی مثل انبساط عروق، تنظیم سلول ایمنی، تمایز نورونی و حافظه، نیتریک اکساید در بیان و توسعه تحمل و وابستگی مرفین در حیوانات آزمایشگاهی درگیر است. شواهد بیشتر نشان داده که نیتریک اکساید در خواص پاداشی ناشی از اپیات ها دخالت دارد. (Zarrindast, et al. 2002).

شرطی سازی مکانی، مثالی ساده از یادگیری ارتباطی است که در غالب حافظه غیر بیانی می‌گنجد (Haukins and Kande, 1995). این پدیده به یادگیری ارتباط بین دو نوع محرک نیاز دارد (et al. 2000). Kandel). روند شرطی شدن مکانی از جمله روندهایی است که در ارتباط با نقش سیستم‌های اپیوئیدی در زمینه دوم و در راستای ارزیابی خواص پاداشی اپیوئیدها به ویژه مرفین، مورد مطالعه قرار می‌گیرد. نقش سیستم نیتریک اکساید در جریان اثرات پاداشی مثبت مرفین در مدل شرطی در هیپوکامپ، طی مطالعات قبلی پیشنهاد شده است (Karami et al. 2002).

کلشی سین در اصل یک الکالوئید مستخرج از گیاهان (Alali et al. 2005) است و تحت مقادیر کم به عنوان عامل درمان بعضی بیماری ها ( Tozer et al. 2005) به کار می رود ولی به دلیل توکسیسیتی بسیار بالا ( Mundy and Tilson, 1990 ) عوامل صناعی دیگر مورد ترجیح قرار دارند. این ماده در سطح مرکزی به دلیل اثر بر روی انتقال سیناپسی و اختلال در پلیمریزاسیون توبولین ( Di Gregorio et al. 1982; Perisic ) به عنوان نوروتوکسین و حتی القای کننده آلزایمر ( Caperta et al. 2006 ; and Cuenod 1972 ) مورد استفاده قرار می گیرد. ( Mattson 1992 Nakagawa et al. 1987)

## ۱-۲- تعریف حافظه و یادگیری

### ۱-۲-۱- یادگیری چیست؟

بر اساس تعریف Eric Kandel "یادگیری فرایندی است که بوسیله آن درباره جهان دانش کسب می کنیم. براساس تعریف Kimbel 1961 "یادگیری به تغییرات کم و بیش ثابت در رفتار که در نتیجه تمرین است اشاره دارد." آن به ما می گوید که یادگیری چقدر پایدار است. هم چنین به ما می گوید این فرآیندهایی که اتفاق می افتد به علت تکرار و تمرین است. تعاریف بیشتر می گوید "یادگیری یکی از این موارد است، یا تقویت متمایز یکی از پاسخ های ایجاد شده تحت تاثیر نیاز است، و یا تشکیل ارتباطات رسپتور- افکتور است، که اولی در یادگیری انتخابی ساده و دومی در یادگیری انعکاسی شرطی شده رخ می دهد." تقویت پاسخ های موجود و تشکیل پاسخ های جدید نسبت به محرک های موجود، این تعریف را منحصر به فرد می سازد. بنابراین یادگیری تقویت پاسخ های موجود یا تشکیل پاسخ های جدید نسبت به تحریکات موجودی است که به علت تمرین یا تکرار اتفاق می افتد ( Kandel et al. 2000 )

### ۱-۲-۲- حافظه چیست؟

مجددا براساس نظر Kandel " حافظه فرایندی است که توسط آن کلیه اطلاعات کد، ذخیره، و سپس به خاطر آورده می شود." براساس این تعریف حافظه یک فرایند است. در تعریف دیگری "حافظه یک فاز از یادگیری است... یادگیری سه مرحله دارد: کسب اطلاعات جدید (acquiring)، حفظ اطلاعات جدید در یک دوره ی زمان (retaining) و به یادآوردن اطلاعات و مهارت های آموخته شده (remembering) به طوری که شخص را برای دوباره انجام دادن عمل یاد گرفته شده یا روش های حفظ شده توانا می سازد. براساس این تعاریف حافظه نگهداری دانش را در یک جایی انجام می دهد و وقتی لازم باشد آن ها را به خاطر می آورد) ( Kandel et al. 2000 )

### ۱-۲-۳- انواع مختلف یادگیری

یادگیری را به دو دسته تقسیم کرده اند:

الف: یادگیری اجتماعی یا مشاهده ای

ب: یادگیری غیر اجتماعی یا انفرادی

یادگیری اجتماعی زمانی رخ می دهد که یک حیوان، حیوان دیگری را (به خصوص اگر هم‌نوع نیز باشد) در حال انجام یک تمرین خاص مشاهده کند، یادگیری در حیوان مشاهده گر بسیار سریعتر از حیوانی است که چنین تجربه ای را نداشته است. اما یادگیری غیر اجتماعی شامل انواع متنوعی از یادگیری است (Bear et al. 2001).

### یادگیری غیر اجتماعی

۱- یادگیری ساده: یادگیری که از تجربه ی مکرر یک نوع حادثه ایجاد می شود. این نوع یادگیری به دو نوع زیر تقسیم می شود: الف: عادت: کاهش در پاسخ رفتارهایی که بر اثر تکرار یک محرک خوشایند بوجود می آید. ب: حساس شدن: تقویت یک پاسخ بازتابی، که در اثر تکرار محرک شدید یا ناخوشایند بوجود می آید.

۲- یادگیری وابسته: این نوع یادگیری حاصل همزمانی دو یا چند واقعه است که رابطه بین این وقایع منجر به تغییر منطقی در رفتار حیوان می شود. دو نوع شناخته شده از این یادگیری شامل:

الف: شرطی شدن کلاسیک: شامل برقراری ارتباط بین دو محرک مختلف است که از لحاظ مکانی و زمانی با یکدیگر ارتباط دارند.

ب: شرطی شدن ابزاری: شامل ایجاد ارتباط بین یک محرک و یک رفتار است. در واقع حیوان یاد می گیرد تا بین یک پاسخ صحیح و یک پاداش و یک پاسخ غلط و تنبیه متعاقب ارتباط برقرار کند و بدین ترتیب حیوان بتدریج رفتار خود را تغییر می دهد.



۳- یادگیری پیچیده: تعداد محرک های دخیل در این نوع یادگیری زیاد و پاسخ ارائه شده توسط حیوان چند گانه و پیچیده است.

الف: نقش پذیری: فرایندی است که در طی آن حیوان تازه متولد شده به تقلید از والدین خود رفتارهایی را می آموزد.

ب: یادگیری پنهان: زمینه یادگیری نامحسوس در حیوان است که فقط بر اثر واقع شدن حیوان در محیط مورد آزمایش بدون آنکه آموزش به حیوان داده شود ایجاد می شود

دو نوع اساسی از حافظه بلند مدت و یادگیری وجود دارد. یکی حافظه بیانی<sup>۱</sup> یا Explicite و دیگری غیربیانی<sup>۲</sup> یا Implicit (شکل ۱-۱).

#### ۱-۲-۴- حافظه بیانی

اطلاعاتی از حقایق درباره افراد و آنچه را درباره مکان ها، اشیا و مردم می دانیم شامل می شود- و از این رو این حقایق جز حافظه بیانی است که با آگاهی به خاطر آورده می شوند. بیمارانی که لوب گیجگاهی شان<sup>۳</sup> به صورت دو طرفه تخریب شده، یک نوع ناتوانی برای یادگیری و بخاطر آوردن اطلاعات و دانش فرا گرفته شده دارند. آن ها نمی توانند افرادی را که روز قبل ملاقات کردند به خاطر آورند. آن ها نمی توانند بخاطر بیاورند که روز قبل چه کاری انجام داده اند. بعضی افراد حافظه بیانی را تقسیم کرده اند به حافظه وقایع<sup>۴</sup> (بخاطر آوردن وقایع) و حافظه معنایی<sup>۵</sup> (بخاطر آوردن معانی و تعاریف) (Kandel et al. 2000).

---

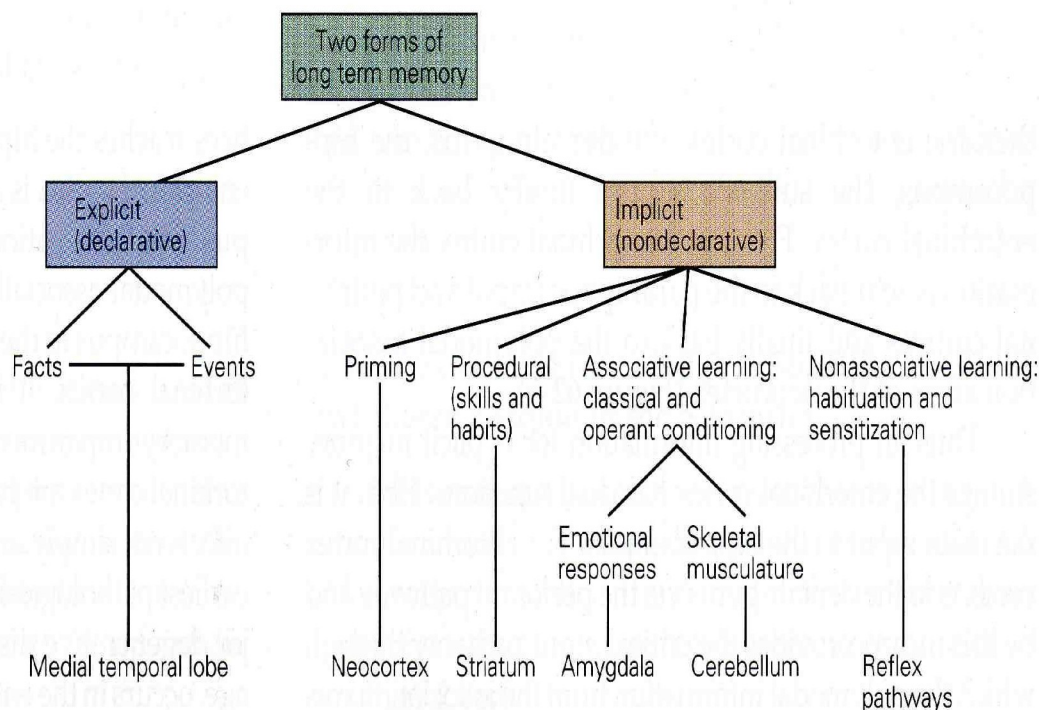
<sup>1</sup>-Declarative

<sup>2</sup>- Non declarative

<sup>3</sup>- Bilateral medial temporal lobe

<sup>4</sup>-Episodic

<sup>5</sup>-Semantic



شکل ۱-۱- طبقه بندی انواع مختلف حافظه بلند مدت و ساختارهای مغزی مرتبط (et al

(Kandel, 2000

### ۱-۲-۵- حافظه غیربیانی

شامل اطلاعات درباره چگونگی انجام یک کار و مهارت های انجام کار است، و به طور ناخودآگاه بخاطر آورده می شود حافظه غیربیانی در بروز هیجانات، مهارت های شناختی و حرکات انعکاسی استفاده می شود. بر این اساس افراد می دانند چطور رانندگی کنند و چگونه به سر کار روند. همین افراد با تخریب دو طرفه لوب تمپورال میانی تنها قادر خواهند بود تا مهارت های رفلکسی ساده و مشاغل و مهارت های شناختی خاصی را یاد بگیرند. برای مثال، آن ها می توانند کلمه ای را که قبلا یاد گرفته اند بخاطر بیاورند فقط وقتی حرف اول کلمه نشان داده شود. در همان زمان، آن ها انکار می کنند که کلمه را قبلا یاد گرفته اند. حافظه غیربیانی به یادگیری وابسته<sup>۱</sup> و غیروابسته<sup>۲</sup> تقسیم می شود. دو نوع خوب شناخته شده از یادگیری غیروابسته وجود دارد: عادت کردن<sup>۳</sup> و حساس شدن<sup>۴</sup>. عادت کردن، یک کاهش در پاسخ دادن به محرک است وقتی که محرک به طور مکرر حضور داشته باشد. یک سگ وقتی یک صدای شدید نواخته می شود تحریک خواهد

<sup>۱</sup>-Associative

<sup>۲</sup>-Non-associative

<sup>۳</sup>-Habituation

<sup>۴</sup>-Sensitization

شد. اگر صدا بارها وارد شود، سگ واقعا طولانی مدت بوسیله صدا تحریک نخواهد شد. گفته می شود که عادت کرده است. شکل دیگر یادگیری غیروابسته، حساس شدن است، یک افزایش پاسخ به انواع گسترده ای از محرک ها بعد از حضور یک محرک مضر یا شدید است. برای مثال، یک حیوان به صدای شدید بیشتر پاسخ می دهد تا به یک صدای کمتر شدید. اینجا گفته می شود که حیوان حساس شده است. در یادگیری غیر وابسته، لازم نیست که حیوان ارتباط بین محرک های وارد شده را یاد بگیرد. دو نوع از یادگیری وابسته که بیشتر مطالعه شده شرطی سازی کلاسیک<sup>۱</sup> و شرطی سازی ابزاری<sup>۲</sup> است ( Kandel et al. 2000 ).

### ۱-۳- مراحل تشکیل حافظه

- کد بندی<sup>۳</sup>

اطلاعات مربوط به هر نوع حافظه ، از سیستم های حسی مختلف در قسمت هایی که لازم است به خاطر آورده شوند جمع می شوند. این مناطق ارتباطی کورتکس و مناطق دیگر هستند.

- تحکیم<sup>۴</sup>

تبدیل اطلاعات کد شده به شکلی که به طور پایداری در هیپوکمپ و مناطق اطرافش ذخیره بشود.

- ذخیره<sup>۵</sup>

شامل مکان های نهایی است که حافظه برای طولانی مدت در آنجا ذخیره می شود. که مناطق ارتباطی

کورتکس هستند.

- بازیابی<sup>۶</sup>

---

<sup>1</sup> - Classical conditioning

<sup>2</sup> - Operant conditioning

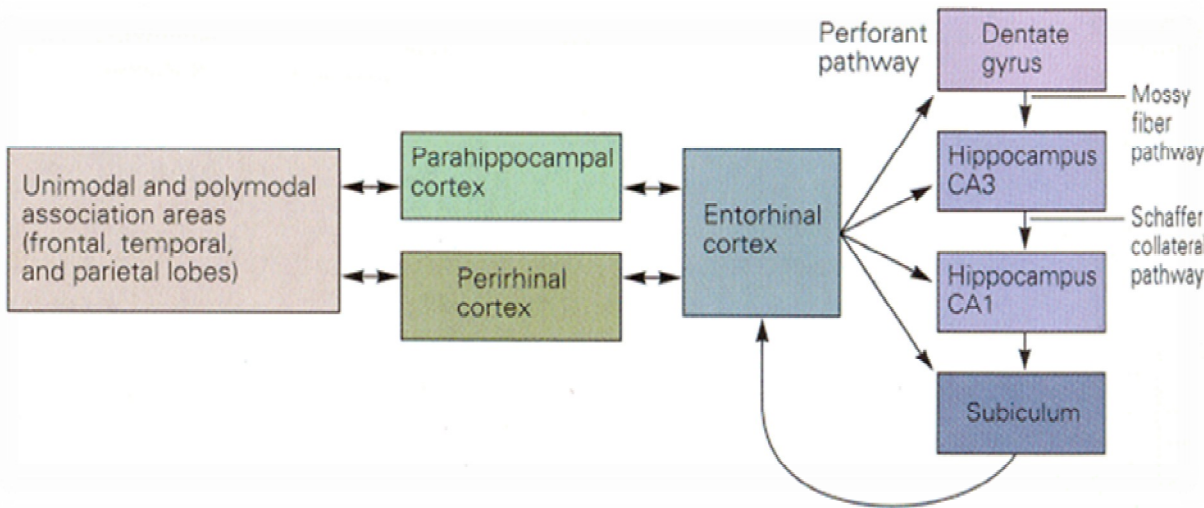
<sup>3</sup> -Encoding

<sup>4</sup> -Consolidation

<sup>5</sup> -Storage

<sup>6</sup> -Retrieval

شامل بیاد آوردن اطلاعات ذخیره شده است.



شکل ۱-۲- موقعیت نسبی قسمت‌های سیستم لیمبیک دخالت کننده در یادگیری و حافظه. (Kandel et al. 2000)

(Kandel)

#### ۴-۱- پتانسیل طولانی مدت سیناپس های هیپوکامپ

تقویت طولانی مدت<sup>۱</sup> (LTP) اغلب در سیناپس های تحریکی هیپوکامپ پستانداران و یک منطقه از مغز که به طور خاص مهم است در تشکیل و یا بازیابی بعضی از اشکال حافظه مطالعه شده است. در انسان ها، هیپوکامپ در انواع خاصی از وظایف حافظه فعال می شود، و آسیب به هیپوکامپ باعث نقص در تشکیل انواعی از حافظه های جدید می شود. در جانوران جونده (موش) نوروون های هیپوکامپ پتانسیل های عمل را فقط وقتی حیوان در یک مکان خاص باشد تحریک می کنند. مثل "place cells" که حافظه های فضایی را کد می کند، که در اثر آسیب دیدن توسعه مهارت در یادگیری وظایف فضایی بازداری می شود. اگر چه مناطق زیاد دیگری از مغز در فرایند پیچیده تشکیل حافظه، ذخیره، بازیابی دخیل هستند، این مشاهدات باعث می شود محققان زیادی LTP سیناپس های هیپوکامپی را مطالعه کنند.

<sup>۱</sup> -Long - term potentiation