

۱۹۰۶
۱۳۰۱

سلامت

۱۳۱۷ / ۱۹ / ۲ -

۱۰۲۹۵۹

۸۷/۱/۱۰۲۸۸۱

۸۷/۱/۱۳

دانشگاه تهران

پردیس علوم

دانشکده زیست شناسی

عنوان:

**بررسی تداخل اثر سیستمهای نیتریک اکساید و کولینرژیک هیپوکامپی با
عملکرد تستوسترون در یادگیری شرطی احترازی غیر فعال**

نگارش:

هومن اسحق هارونی

اساتید راهنما:

دکتر حوری سپهری - دکتر ناصر نقدی

استاد مشاور:

دکتر سید علی حائری روحانی

کتابخانه مرکزی
دانشگاه تهران

۱۳۸۷ / ۹ / ۳ -

رساله برای دریافت درجه **دکتری** در رشته
علوم جانوری- فیزیولوژی

مهرماه ۱۳۸۷

۱۰۲۹۴۸

بسمه تعالی

تعهد نامه اصالت اثر

اینجانب هومن اسحق هارونی متعهد می شوم که مطالب مندرج در این پایان نامه حاصل کار پژوهشی اینجانب است و به دستاوردهای پژوهشی دیگران که در این پژوهش از آنها استفاده شده است، مطابق مقررات ارجاع و در فهرست منابع و مآخذ ذکر گردیده است. این پایان نامه قبلاً برای احراز هیچ مدرک هم سطح یا بالاتر ارائه نشده است. در صورت اثبات تخلف (در هر زمان) مدرک تحصیلی صادر شده توسط دانشگاه از اعتبار ساقط خواهد شد.

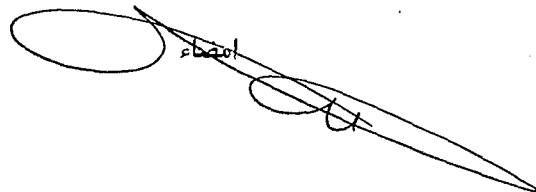
کلیه حقوق مادی و معنوی این اثر متعلق به دانشگاه تهران - پردیس علوم - دانشکده زیست شناسی می باشد.

نام و نام خانوادگی دانشجو

هومن اسحق هارونی

۱۳۸۷ / ۹ / ۳ -

امضاء



۱۰۲۴۳۱



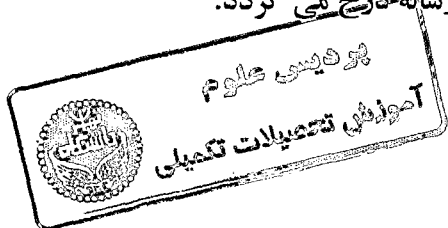
بنا م خدا
دانشگاه تهران

دانشکده زیست شناسی
گواهی دفاع از رساله دکتری

هیات داوران رساله دکتری آقای هومن اسحق هارونی به شماره دانشجویی ۶۱۰۴۸۲۱۹۶ در رشته زیست شناسی - فیزیولوژی جانوری با عنوان عنوان " بررسی تداخل اثر سیستم های نیتریک اکساید و کولینرژیک هیپوکامپی با عملکرد تستوسترون در یادگیری شرطی احترازی غیرفعال " را در تاریخ ۸۷/۷/۷ با درجه عالی ارزیابی نمود.

| امضاء | دانشگاه یا موسسه | مرتبۀ دانشگاهی | نام و نام خانوادگی | مشخصات هیات داوران |
|-------|------------------|----------------|---------------------------|--|
| | تهران | استاد | دکتر حوری سپهری | ۱- استاد راهنما : |
| | انستیتو پاستور | استاد | دکتر ناصر نقدی | استاد راهنمای دوم : |
| | تهران | استاد | دکتر سید علی حائری روحانی | ۲- استاد مشاور : |
| | تربیت معلم | استاد | دکتر پروین رستمی | ۳- استاد مدعو خارجی : |
| | تهران | دانشیار | دکتر آمنه رضایوف | ۴- استاد مدعو داخلی : |
| | تهران | استادیار | دکتر قمر تاج حسین | ۵- استاد مدعو داخلی : |
| | تهران | استادیار | دکتر شاهرخ صفریان | ۶- معاون یا نماینده معاون تحصیلات تکمیلی پردیس |

تذکر : این برگه پس از تکمیل توسط هیات داوران در نخستین صفحه رساله درج می گردد.



تقدیر و تشکر

با تشکر و قدردانی از اساتید گرانقدر سرکار خانم دکتر سپهری و جناب آقای دکتر حائری روحانی، که افتخار شاگردی ایشان در دوره های کارشناسی ارشد و دکتری را داشته ام، به خاطر راهنمایی ها و مشاوره های ارزنده ایشان.

با تشکر و قدردانی از استاد ارجمند جناب آقای دکتر نقدی به خاطر راهنمایی های ارزشمند و حمایت های بی دریغ ایشان در طول این دوره و فراهم آوردن شرایط انجام این رساله.

با تشکر و قدردانی از اساتید محترم سرکار خانم دکتر رستمی، سرکار خانم دکتر رضایوف و سرکار خانم دکتر حسین به خاطر قبول زحمت داوری این رساله و توصیه های سازنده ایشان.

با تشکر و قدردانی از جناب آقای دکتر ساری معاونت محترم تحصیلات تکمیلی دانشکده زیست شناسی در دوره قبل، به خاطر فراهم آوردن شرایط دفاع از پروپوزال و امور تحصیلات تکمیلی در زمان تحصیل.

با تشکر و قدردانی از جناب آقای دکتر صفریان معاونت محترم تحصیلات تکمیلی دانشکده زیست شناسی به خاطر قبول زحمات فراوان و فراهم آوردن شرایط دفاع از رساله.

با تشکر و قدردانی از مسئول محترم آزمایشگاه فیزیولوژی جانوری سرکار خانم دلفی به خاطر همکاری صمیمانه ایشان در مراحل مختلف تحصیل و انجام رساله.

با تشکر و قدردانی از پرسنل زحمتکش بخش فیزیولوژی و فارماکولوژی انستیتو پاستور ایران جناب آقای نقدی، جناب آقای برمکی و جناب آقای کرمی به خاطر همکاری صمیمانه ایشان و فراهم آوردن وسایل و امکانات.

با تشکر و قدردانی از همه دوستانی که در انجام این رساله متقبل زحماتی شدند و بدون همکاری ایشان انجام این رساله ممکن نبود.

با تشکر و قدردانی از همه کسانی که نام ایشان در اینجا ذکر نگردیده است اما در به ثمر رسیدن این رساله به نحوی شرکت داشته اند.

تقدیم به پدر و مادر دلسوز و مهربانم که همیشه مشوق و حامی من در تمام مراحل تحصیل بوده اند.

تقدیم به برادر و خواهر عزیزم

تقدیم به همه دوستان و آشنایان

تقدیم به همه معلمان و استادان ام

تقدیم به همه خوبان

تقدیم به:

همسر فداکار و عزیز
یار مهربان و همراه همیشگی ام

میترا

تقدیم به:

دختر نازنین و دوست داشتنی ام

ایلماه

چکیده:

هیپوکامپ از محل های مهم و موثر در یادگیری است، به طوری که آسیب رسیدن به آن باعث نقص های عمده در عملکرد یادگیری و حافظه در مغز می گردد. در هیپوکامپ سیستم های نوروترانسمیتری متنوعی به همراه گیرنده های مختلف آنها یافت می شود که شامل سیستم گلوتاماترژیک (عمل کننده از طریق نیتریک اکساید)، گابائترژیک، کولینرژیک و ... می باشند. همچنین گیرنده های آندروژنی در هیپوکامپ وجود دارند و نورون های هیپوکامپی قادر به سنتز نورواستروئید های مختلف از جمله تستوسترون می باشند. تغییر در فعالیت هر یک از سیستم های ذکر شده باعث تغییر در عملکرد هیپوکامپ و در نتیجه اثر گذاری بر یادگیری و حافظه خواهد شد. مطالعه های قبلی نقش آندروژن ها و سیستم های نیتریک اکساید و کولینرژیک را در هیپوکامپ بیان می کند. یکی از مسیرهای عمل آندروژن ها بر روی یادگیری از طریق تداخل با سیستم های دیگر است و گزارش های متناقضی در این رابطه وجود دارد. به همین دلیل بررسی تداخل عمل تستوسترون با سیستم های نیتریک اکساید و کولینرژیک می تواند نتایج حائز اهمیتی در بر داشته باشد. به این منظور رات های نر بالغ به صورت دو طرفی در ناحیه CA1 هیپوکامپ کانول گذاری شده و پس از دریافت دوزهای مختلف دارو (L-NAME) (مهیار کننده سنتز نیتریک اکساید)، L-Arginine (پیش ساز سنتز نیتریک اکساید)، اسکوپولامین (آنتاگونیست کولینرژیک)، تستوسترون و تداخل آنها) در دستگاه یادگیری احترازی آزمایش شدند. تست یادگیری دو روزه بوده به این صورت که در روز اول موشها آموزش داده شده و در روز دوم تست به یادآوری از آنها بعمل می آمد. نتایج نشان می دهد که تستوسترون در مرحله اکتساب (دوزهای ۱ و ۲۰ میکروگرم)، تثبیت (دوز ۲۰ میکروگرم) و بیادآوری (دوزهای ۲۰ و ۴۰ میکروگرم)، L-NAME (دوز ۱۰ میکروگرم) و اسکوپولامین (دوز ۳۰ میکروگرم) در مرحله بیادآوری بطور معنی دار STL را کاهش داده است. همچنین نتایج تداخل ها نشان می دهد که L-Arginine (دوز ۷/۸ میکروگرم) و تستوسترون از کاهش STL توسط L-NAME (دوز ۱۰ میکروگرم) جلوگیری کرده اند. اما تستوسترون اثری بر

کاهش STL ناشی از اسکوپولامین (۳۰ میکروگرم) نداشته است. در مجموع این یافته ها بیان می کند که تستوسترون در هر سه مرحله یادگیری باعث ایجاد نقص در یادگیری و حافظه میشود. اسکوپولامین و L-NAME در مرحله بیادآوری حافظه بلند مدت، باعث تخریب حافظه شده اند. L-Arginine توانسته نقص حافظه ناشی از L-NAME را برطرف کند. همچنین تستوسترون باعث بهبود تخریب ناشی از مهار تولید نیتریک اکساید می شود اما بر تخریب حافظه ناشی از بلوک گیرنده های استیل کولینی اثری نداشته است.

پیشگفتار

فرآیند یادگیری و تشکیل حافظه را می توان به جرات از مهمترین و اساسی ترین مکانیزم های بقای زندگی و حفظ شرایط هومئوستاتیک بدن در انسان ها و جانوران دانست. به طوریکه هویت و شخصیت هر فرد به توانایی وی در بیادآوری خاطرات و اندوخته ها و یادگیری اطلاعات جدید وابستگی کامل دارد. تصور داشتن چنین اهمیتی هنگامی آشکار میشود که نقص یا مشکلی در هر یک از مراحل این فرایندها ایجاد شود. در واقع یکی از معضلاتی که بشر در طول حیات خود در معرض خطر رویارویی با آن قرار داشته است، نقص در یادگیری و حافظه و عوارض ناشی از آن می باشد.

بیماران مبتلا به فراموشی یا اختلال در اعمال شناختی (مثل بیماری آلزایمر Alzheimer's disease ; AD) اغلب نیاز به بستری شدن در بیمارستان ها و انستیتوها دارند. میزان مرگ و میر در میان افرادی که اختلال شدید در اعمال شناختی دارند، بالاتر است. از آنجایی که در دنیا و در کشور ما در سال های آینده، نسبت افراد مسن رو به افزایش خواهد بود، خطرهای فردی و اجتماعی ناشی از اختلال های شناختی به حد اپیدمیک خواهد رسید. در امریکا هزینه سالانه بیماری آلزایمر به تنهایی حدود ۹۰ میلیارد دلار است. در استرالیا هم هزینه فراهم نمودن خدمات های ابتدایی به بیماران آلزایمری به حدود ۱۰۲۳۴ دلار در سال برای هر نفر می رسد. به وضوح معرفی فاکتورهای موثر در جلوگیری از فراموشی کاربردهای قابل ملاحظه کلینیکی، اجتماعی و مالی در بر خواهد داشت.

یکی از استراتژی های روز دنیا برای مقابله و پیشگیری از بیماری آلزایمر و عوارض ناشی از آن استفاده از هورمون درمانی است. در دهه های گذشته استفاده از استروژن در جلوگیری از پیشرفت علائم بیماری آلزایمر و بهبود آن بیشتر مد نظر بود، اما اخیرا مدارک پیشنهاد می کنند که ممکن است تستوسترون در پاتوژنز بیماری آلزایمر دخیل باشد. اما مکانیزم دقیقی که چگونه آندروژن ها بر روی AD اثر می گذارند به طور عمده ناشناخته مانده است.

به این ترتیب اهمیت روشن شدن مکانیزم عمل آندروژن ها بخصوص تستوسترون که دارای گیرنده های درون مغز می باشد، در روندهای یادگیری و حافظه و استفاده از آن در جهت پیشگیری از فراموشی ناشی از پیری یا ناشی از نقص در سیستم هورمون های جنسی (مثلا آندروپوز یا در اثر مصرف داروهای آنتی آندروژنیک در بیماری هایی مثل سرطان پروستات) این ضرورت را ایجاد می کند که تحقیق های بیشتری بر روی جزئیات مکانیزم اثر آندروژن ها و تاثیرات متقابل آنها بر روی سیستم های نوروترانسمیتری دیگر انجام شود.

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

پیشگفتار

چکیده

۱- فصل اول: مقدمه

- ۱-۱- بیان مسئله ۲
- ۲-۱- یادگیری و حافظه ۳
- ۳-۱- هیپوکامپ ۴
- ۱-۳-۱- نورواناتومی هیپوکامپ ۵
- ۲-۳-۱- اوران ها و وابران های هیپوکامپ ۶
- ۳-۳-۱- نقش هیپوکامپ در یادگیری ۷
- ۴-۱- آندروژن ها و نقش آنها در یادگیری ۸
- ۵-۱- سیستم کولینرژیک و نقش آن در یادگیری ۱۱
- ۶-۱- سیستم نیتریک اکساید و نقش آن در یادگیری ۱۲
- ۷-۱- تداخل اثر سیستم آندروژنی با سیستم نیتریک اکساید و کولینرژیک ۱۳

۲- فصل دوم: مواد و روش ها

- ۱-۲- وسایل ۱۶
- ۲-۲- مواد ۱۶
- ۳-۲- روش ها ۱۷
- ۱-۳-۲- حیوانات ۱۷
- ۲-۳-۲- روش جراحی ۱۷
- ۳-۳-۲- تزریق دارو به داخل ناحیه CA1 هیپوکامپ ۲۰
- ۴-۳-۲- دستگاه یادگیری اخترازی غیر فعال ۲۰
- ۱-۴-۳-۲- نحوه کار دستگاه ۲۰
- ۲-۴-۳-۲- مراحل انجام آزمایش ۲۱
- ۴-۲- آزمایش ها ۲۲

| | |
|---|----|
| ۲-۴-۱- آزمایش اول- بررسی اثر تستوسترون بر یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال | ۲۳ |
| ۲-۴-۲- آزمایش دوم- بررسی اثر L-NAME و L-arginine بر یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال | ۲۴ |
| ۲-۴-۳- آزمایش سوم- بررسی اثر اسکوپولامین بر یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال | ۲۴ |
| ۲-۴-۴- آزمایش چهارم- بررسی اثرتداخل تستوسترون و L-NAME بر یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال | ۲۴ |
| ۲-۴-۵- آزمایش پنجم - بررسی اثرتداخل تستوسترون و اسکوپولامین بر یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال | ۲۴ |
| ۲-۴-۶- آزمایش ششم: اثر گنادکتومی بر یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال | ۲۵ |
| ۲-۵- آزمایش بافت شناسی | ۲۵ |
| ۲-۶- تجزیه و تحلیل آماری | ۲۵ |

۳- فصل سوم: نتایج

| | |
|--|----|
| ۳-۱- آزمایش اول: بررسی اثر تستوسترون بر یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال | ۲۸ |
| ۳-۱-۱- مرحله اکتساب | ۲۸ |
| ۳-۱-۲- مرحله تثبیت | ۲۸ |
| ۳-۱-۳- مرحله بیادآوری | ۲۸ |
| ۳-۲- آزمایش دوم: بررسی اثر L-NAME و L-Arginine بر یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال | ۲۸ |
| ۳-۲-۱- مرحله اکتساب | ۲۸ |
| ۳-۲-۲- مرحله تثبیت حافظه | ۲۹ |
| ۳-۲-۳- مرحله بیادآوری حافظه | ۲۹ |
| ۳-۲-۴- تداخل اثر L-NAME و L-Arginine | ۲۹ |
| ۳-۳- آزمایش سوم- بررسی اثر اسکوپولامین بر یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال | ۳۰ |
| ۳-۴- آزمایش چهارم- بررسی اثرتداخل تستوسترون و L-NAME بر یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال | ۳۰ |
| ۳-۵- آزمایش پنجم- بررسی اثرتداخل تستوسترون و اسکوپولامین بر یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال | ۳۲ |
| ۳-۶- آزمایش ششم: اثر گنادکتومی بر یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال | ۳۲ |

۴- فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

| | |
|---|----|
| ۴-۱- بخش اول: تاثیر تستوسترون بر یادگیری و حافظه اخترازی غیر فعال | ۴۹ |
| ۴-۲- بخش دوم: تاثیر مهار سنتز نیتریک اکساید هیپوکامپی بر یادگیری و حافظه اخترازی غیر فعال | ۵۲ |
| ۴-۳- بخش سوم: تاثیر تزریق درون هیپوکامپی اسکوپولامین بر یادگیری و حافظه اخترازی غیر فعال | ۵۶ |
| ۴-۴- بخش چهارم: تداخل عمل تستوسترون و L-NAME | ۵۷ |
| ۴-۵- بخش پنجم: تداخل عمل تستوسترون و اسکوپولامین | ۶۰ |
| پیشنهادات | ۶۱ |
| اختصارات | ۶۲ |
| مراجع | ۶۳ |
| خلاصه انگلیسی | ۷۵ |

فهرست شکل ها

| صفحه | عنوان |
|---------|---|
| ۴..... | شکل ۱-۱- جایگاه هیپوکامپ در مغز انسان..... |
| ۵..... | شکل ۱-۲- آناتومی هیپوکامپ رات (نمای شبیه شاخ آمون)..... |
| ۶..... | شکل ۱-۳- مسیر سه سیناپسی در هیپوکامپ..... |
| ۷..... | شکل ۱-۴- اورانها و وابرانهای هیپوکامپ..... |
| ۹..... | شکل ۱-۵- مسیرهای سنتز استروئیدها..... |
| ۱۸..... | شکل ۲-۱- نحوه ثابت کردن مجسمه در دستگاه استرئوتاکس..... |
| ۱۸..... | شکل ۲-۲- محل نقطه برگما در سطح مجسمه پس از شکافتن پوست سر..... |
| ۱۹..... | شکل ۲-۳- نحوه کانول گذاری در ناحیه CA1 هیپوکامپ..... |
| ۱۹..... | شکل ۲-۴- نحوه ثابت کردن کانول های راهنما توسط سیمان دندانپزشکی..... |
| ۲۶..... | شکل ۲-۵- برش تهیه شده از مغز رات جهت بررسی محل کانول گذاری و تزریق دارو..... |
| ۳۳..... | شکل ۳-۱- اثر تزریق درون هیپوکامپی تستوسترون بر مرحله اکتساب یادگیری احترازی غیر فعال..... |
| ۳۴..... | شکل ۳-۲- اثر تزریق درون هیپوکامپی تستوسترون بر مرحله تثبیت حافظه احترازی غیر فعال..... |
| ۳۵..... | شکل ۳-۳- اثر تزریق درون هیپوکامپی تستوسترون بر مرحله بیادآوری یادگیری احترازی غیر فعال..... |
| ۳۶..... | شکل ۳-۴- اثر تزریق درون هیپوکامپی L-NAME بر مرحله اکتساب یادگیری احترازی غیر فعال..... |
| ۳۷..... | شکل ۳-۵- اثر تزریق درون هیپوکامپی L-NAME بر مرحله تثبیت حافظه احترازی غیر فعال..... |
| ۳۸..... | شکل ۳-۶- اثر تزریق درون هیپوکامپی L-NAME بر مرحله بیادآوری حافظه احترازی غیر فعال..... |
| ۳۹..... | شکل ۳-۷- تداخل اثر تزریق درون هیپوکامپی L-arginine و L-NAME..... |
| ۴۰..... | شکل ۳-۸- اثر تزریق درون هیپوکامپی اسکوپولامین بر مرحله بیادآوری حافظه احترازی غیر فعال..... |
| ۴۱..... | شکل ۳-۹- تداخل اثر تزریق درون هیپوکامپی تستوسترون و L-NAME..... |
| ۴۲..... | شکل ۳-۱۰- تداخل اثر تزریق درون هیپوکامپی تستوسترون و L-NAME..... |
| ۴۳..... | شکل ۳-۱۱- تداخل اثر تزریق درون هیپوکامپی تستوسترون و L-NAME..... |
| ۴۴..... | شکل ۳-۱۲- تداخل اثر تزریق درون هیپوکامپی تستوسترون و L-NAME..... |
| ۴۵..... | شکل ۳-۱۳- تداخل اثر تزریق درون هیپوکامپی تستوسترون و L-NAME..... |
| ۴۶..... | شکل ۳-۱۴- تداخل اثر تزریق درون هیپوکامپی تستوسترون و اسکوپولامین..... |
| ۴۷..... | شکل ۳-۱۵- اثر گنادکتومی بر یادگیری و حافظه..... |

فصل اول:

مقدمه

۱-۱- بیان مسئله:

به عنوان شاخص هورمون های جنسی اثر گذار بر روی سیستم عصبی، تستوسترون، استروژن و متابولیت های آنها می باشند، که در مجموع به آنها استروئیدهای اثر گذار بر مغز^۱ گفته می شود. علاوه بر این استروئیدها که منشاء محیطی دارند، انواعی از استروئیدها در داخل مغز توسط سلولهای عصبی ساخته میشوند که اصطلاحاً به آنها نورواستروئید^۲ گفته می شود. استروئیدهای جنسی دو اثر عمده بر روی سیستم عصبی دارند: یکی نقش سازمان دهنده^۳ و دیگری نقش عملکردی^۴ است. نقش سازمان دهنده آنها در طول شکل گیری دستگاه عصبی در دوران جنینی و بعد از آن حائز اهمیت می باشد، که باعث تفاوت های ساختاری^۵ (دو شکلی) و تفاوت های عملکردی^۶ مغز در بین دو جنس نر و ماده می گردد. تستوسترون و متابولیت های فعال آن را عامل اصلی این تفاوت های مغزی در بین دو جنس نر و ماده می دانند. یکی از تفاوت های وابسته به جنس در عملکرد سیستم عصبی تفاوت در یادگیری بین نر و ماده است که به تاثیر متفاوت تستوسترون نسبت به استروژن در نواحی مربوط به یادگیری مثل هیپوکامپ مربوط می باشد. تفاوت های وابسته به جنس، در یادگیری مردان و زنان و در بین موش های نر و ماده مشاهده شده است. توانایی یادگیری جنس نر در برخی زمینه ها مثل یادگیری فضایی از جنس ماده بیشتر است. داشتن این توانایی بیشتر در جنس نر با میزان تستوسترون مربوط دانسته شده است. در مردان با پیر شدن میزان تستوسترون خون بطور معنی داری کاهش می یابد و مشاهده شده که کارایی یادگیری در آنها در مقایسه با جواترها (با میزان تستوسترون پلاسمایی بالاتر) پایین تر است. از طرفی بین کاهش میزان تستوسترون و وقوع بیماری آلزایمر (چه از لحاظ سن شروع و چه از لحاظ خطر ابتلاء) ارتباط مستقیم وجود دارد. نکته ای که دریافت می شود این است که بطور کلی آندروژن ها نقش مهمی در اعمال شناختی بویژه در یادگیری و حافظه دارا می باشند. تستوسترون در داخل هیپوکامپ ساخته می شود و دارای گیرنده های اختصاصی هم به صورت داخل سلولی و هم سطح غشایی است. همچنین مشخص گردیده که اثرات آلوستریک بر روی گیرنده های نوروترانسمیتری دیگر از جمله گلوتاماترژیک، کولینرژیک و گاباژرژیک دارا می باشد و به این ترتیب نقش مدولاتوری خود را با تداخل با دیگر سیستم های موثر در هیپوکامپ ایفا می کند. بیماری آلزایمر به نقص در حافظه و عملکرد یادگیری در سنین پیری اطلاق میشود که عوامل متعددی را به عنوان دلایل بروز آن معرفی کرده اند. این احتمال می رود که نقص در سیستم آندروژنی که به عنوان یکی از عوامل اثر گذار در ایجاد این بیماری شناخته شده است با تغییر در فعالیت هر یک از انتقال دهنده های عصبی همراه باشد. از این انتقال دهنده های عصبی با اهمیت و شناخته شده، استیل کولین یا عبارتی سیستم کولینرژیک است. نقص در عملکرد این سیستم به وضوح فرآیندهای یادگیری را دچار اشکال می کند و آن را یکی از علل بروز بیماری آلزایمر می دانند. گفته می شود که ترشح استیل کولین، تراکم گیرنده ها و کینتیک فعالیت آنها احتمالاً تحت تاثیر نورواستروئیدها و سن دچار تغییراتی می شود. سیستم نیتریک اکساید (NO) که

¹ Neuroactive steroid

² Neurosteroid

³ Organizational

⁴ Functional

⁵ Dimorphism

⁶ Dienergism

بطور وابسته به سیستم گلوتاماترژیک در درون ساختارهای مختلف مغزی و از جمله هیپوکامپ فعالیت می کند به عنوان یک پیامبر بین سلولی و عموماً بصورت برگشتی^۱ شناخته شده است. سنتز این ماده در داخل نورون ها توسط آنزیم نیتریک اکساید سنتاز^۲ و تحت تاثیر میزان کلسیم درون سلولی اتفاق می افتد. نیتریک اکساید در روندهای شکل پذیری سیناپسی و یادگیری و حافظه دخیل است. تداخل این سیستم با نورواستروئیدها در مغز در کنترل رفتارهای جنسی و تولید مثلی شناخته شده است. اما مطالعه درباره اثرات متقابل آن با نورواستروئیدهایی مانند تستوسترون در مراکز مغزی کنترل کننده یادگیری و حافظه به خوبی شناخته نشده و نیازمند بررسی های بیشتر است.

۱-۲- یادگیری و حافظه

یادگیری روندی است که طی آن اطلاعاتی درباره دنیای پیرامون کسب می کنیم و حافظه روندی است که به واسطه آن این اطلاعات، کد گذاری و ذخیره شده و به یاد آورده می شوند (۸۷). انواع مختلف حافظه ها بر اساس اینکه اطلاعات چگونه ذخیره و به یاد آورده می شوند به دو دسته بیانی^۳ و عملی^۴ تقسیم بندی می شوند. حافظه بیانی مربوط به ذخیره اطلاعات درباره حقایق و وقایع است و باید به صورت خودآگاه به یاد آورده شود. در صورتی که حافظه عملی یا غیر بیانی مربوط به پاسخ هایی است که بیشتر به صورت انعکاسی داده می شوند. این حافظه ناخودآگاه بوده و انعطاف پذیری کمی دارد و به شرایط محرک اولیه وابسته است. همه دوست داشتن ها و دوست نداشتن ها و مهارت های حرکتی از این نوع هستند. نوع مهمی از یادگیری به نام یادگیری وابسته در این دسته قرار می گیرد. دو فرم شناخته شده از این یادگیری بر اساس شیوه های تجربی لازم برای ایجاد آن به نام های شرطی شدن کلاسیک^۵ و شرطی شدن ابزاری^۶ می باشند. شرطی شدن کلاسیک شامل برقراری ارتباط بین دو محرک مختلف است که از لحاظ مکانی و زمانی با یکدیگر ارتباط دارند. به دنبال یادگیری شرطی پاسخ شرطی در رفتار به وجود می آید. پاسخ شرطی رفتاری است که در اثر یادگیری ارتباط دو محرک بروز می کند و حیوان یاد می گیرد تا وقایع محیط را پیش بینی کند. یادگیری احترازی غیر فعال^۷ نوعی از شرطی شدن است که محرک غیر شرطی آن شوک الکتریکی و محرک شرطی آن اتاق تاریک است. پاسخ شرطی حیوان وارد نشدن به اتاق تاریک می باشد. در حیوانی که یادگیری شرطی به خوبی انجام شده باشد این پاسخ در رفتار به وضوح مشاهده می شود. شرطی شدن ابزاری شامل ایجاد یک 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 که متعاقب پاسخ است ارتباط برقرار کند و بدین ترتیب حیوان بتدریج رفتار خود را تغییر میدهد (۱۰۰).

¹ Retrograde messenger

² Nitric Oxide synthase; NOS

³ explicit

⁴ implicit

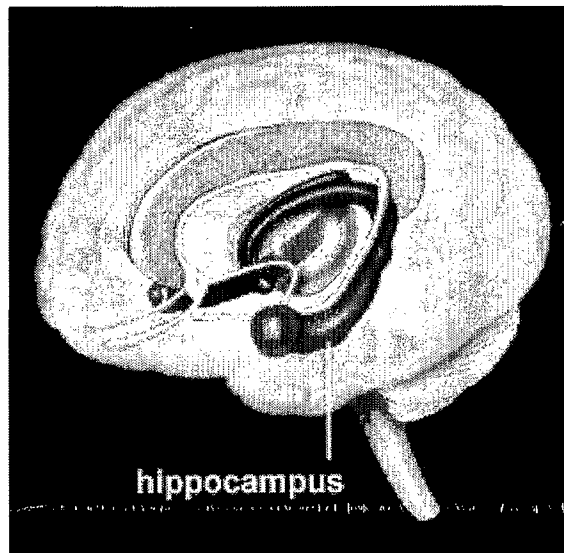
⁵ Classical conditioning

⁶ Operant conditioning

⁷ Inhibitory (passive) avoidance learning

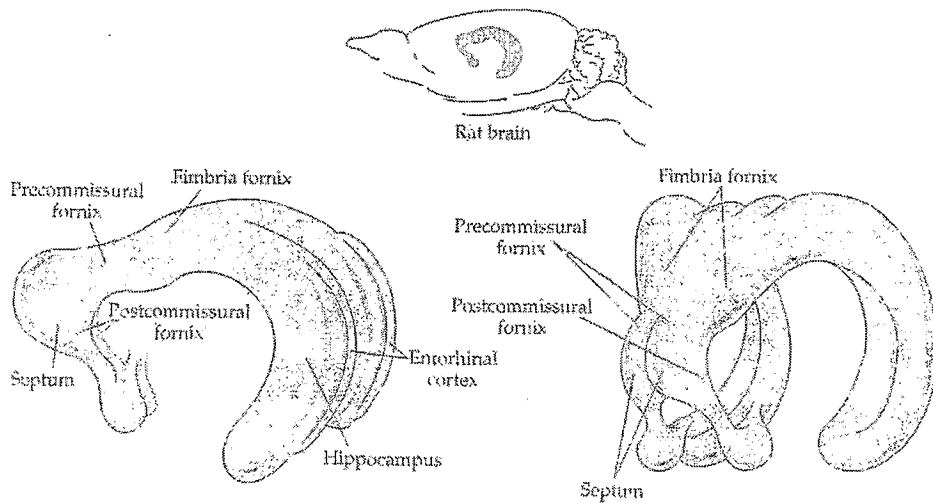
۱-۳- هیپوکامپ

هیپوکامپ یکی از ساختارهای قشری تخصص یافته در لوب تمپورال میانی مغز انسان می باشد. نام آن از یک کلمه یونانی به معنی اسب دریایی^۱ گرفته شده است. هیپوکامپ یک ساختار دوطرفی است که هر طرف آن در یک نیمکره مغز قرار دارد (شکل ۱-۱). ویژگی بارز هیپوکامپ این است که مدار بندی داخلی آن در طول محور طولی هیپوکامپ بسیار منظم است. در جوندگان بویژه رات، ساختار و موقعیت هیپوکامپ در مغز بخوبی شناسایی شده است. هیپوکامپ بخش عمده ای از مغز رات را تشکیل می دهد و این نشان دهنده اهمیت این ساختار در زندگی، بقاء و سازگاری این گونه در محیط های طبیعی می باشد. هیپوکامپ در جوندگان شبیه به شاخ بز کوهی می باشد (شکل ۱-۲) و بدلیل همین شباهت آن را از ابتدا شاخ آمون (CA) نامیده اند.



شکل ۱-۱ جایگاه هیپوکامپ در مغز انسان (۱۸۳)

^۱ Sea horse

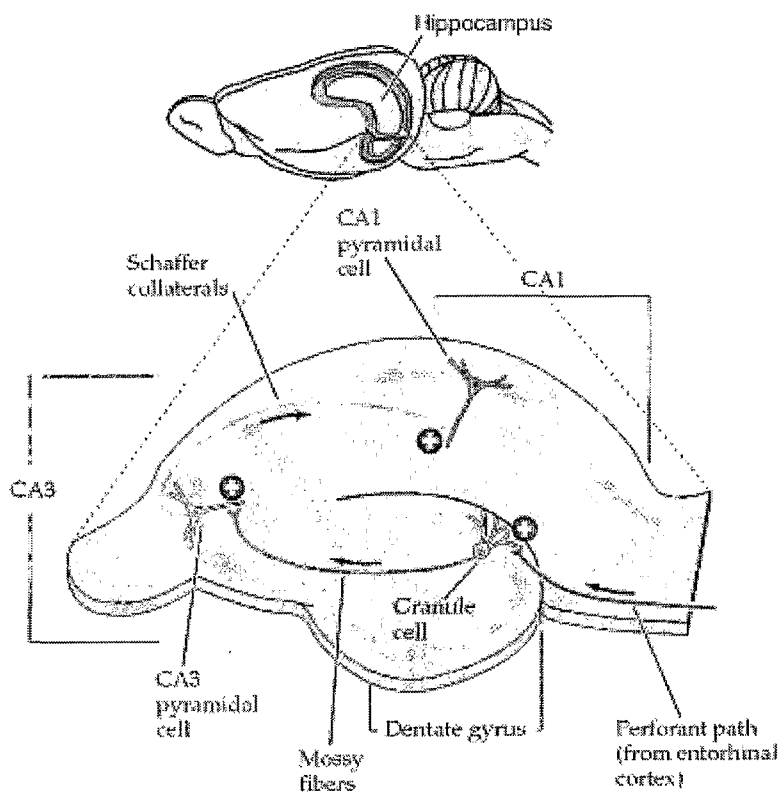


شکل ۱-۲ آناتومی هیپوکامپ رات (نمای شبیه شاخ آمون) (۲۷)

۱-۳-۱- نوروآناتومی هیپوکامپ

شکنج دنداننه ای^۱، جسم هیپوکامپ، ساییکولوم^۲ و قشر انتورینال^۳ را تشکیلات هیپوکامپ می نامند. هیپوکامپ به چهار ناحیه تقسیم می شود که آنها را از CA1 تا CA4 نامگذاری کرده اند. نواحی CA1 و CA3 قسمت اعظم هیپوکامپ را تشکیل می دهند. سه مسیر عمده پرفورانت^۴، فیبرهای خزّه ای^۵ و انشعابات دوجانبی شفر^۶ مدارهای اصلی هیپوکامپ را تشکیل می دهند (شکل ۱-۳). در هیپوکامپ علاوه بر مداربندی سه سیناپسی ذکر شده، مدارهای جانبی بسیاری نیز وجود دارند که از آن جمله سیناپس های مهاری می باشند و بسیار حائز اهمیت اند.

¹ Dentate gyrus
² subiculum
³ Entorhinal cortex
⁴ perforant
⁵ Mossy fibers
⁶ Schaffer collateral



شکل ۱-۳ مسیر سه سیناپسی در هیپوکامپ (۱۵۰)

۱-۳-۲- آوران ها و وایران های هیپوکامپ

بیشتر ورودیهای اصلی هیپوکامپ از قشر انتورینال، ناحیه سپتوم و هیپوکامپ طرف مقابل می آیند. قشر انتورینال قسمت اعظم اطلاعات حسی را از طریق دستجات آکسونی - که مسیر پرفورنت نامیده می شود- وارد هیپوکامپ می سازد (شکل ۱-۴). دیگر ورودیهای مهم هیپوکامپ از سپتوم داخلی و نوار دیاگونال^۱، فیبرهای کولینرژیک و گابائریک هستند که ممکن است در تنظیم تحریک پذیری هیپوکامپ نقش داشته باشند. خروجی های عمده هیپوکامپ از منطقه فیمبریا-فورنیکس^۲ خارج شده و به نقاط مختلف مغز می روند، که این خروجی ها عبارتند از وایران های داخل هیپوکامپی که به قشر انتورینال و سایبیکولوم می روند و وایران های خارج هیپوکامپی که به هسته سپتوم جانبی، آمیگدال، هسته بویایی، قشر پره فرونتال میانی^۳، قشر گلابی^۴ شکل و نقاط دیگر انشعاب می دهند.

^۱ Diagonal band
^۲ Fimbria-fornix
^۳ Medial prefrontal cortex
^۴ Piriform cortex