

## **Maze training improves learning in an Alzheimer model of rat**

**Soheili Kashani M<sup>1</sup>, Salami M<sup>2</sup>, Rezaei-Tavirani M<sup>3</sup>, Talaei Zavareh SA<sup>2\*</sup>**

1- Department of Cellular and Molecular Biology, Khatam High Education Institute, Tehran, I. R. Iran

2- Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran

3- Proteomic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran

Received February 20, 2010; Accepted August 14, 2010

### **Abstract:**

**Background:** Alzheimer is a Progressive dementia disease along with destruction of brain neurons and severe deficiency of memory. The present work was designed to assess the effect of the maze training in improvement of learning behavior of the Alzheimeric rats.

**Materials and Methods:** This experimental study was carried out on 20 Wistar male rats randomly divided in 2 groups. One group that receiving a dose of beta-amyloid intraventriculrly characterized as alzheimeric rats (ALZ). In the control group (CO) the animals were injected saline at the same volume. To assess spatial learning of the animals in the first phase of the experiment they were introduced to the Morris water maze to locate on fixed hidden platform during 4 trials/day for 5 days. Probe test was applied to evaluate the memory retrieval. In the second phase the same procedure was repeated after 20 days. The measured parameters were the time elapsed and distance passed in during the maze searching.

**Results:** Our findings indicated that in the first phase of experiment, the time elapsed and distance passed for the CO group were decreased compared to the ALZ group. In the second phase, however, significant variation was observable between the two tested groups. There was no significant difference between the performance of the CO and ALZ groups in probe trial testing.

**Conclusion:** It seems that the behavioral training positively influenced the maze learning in the ALZ subjects so that however both groups behaved similarly in the second phase of the experiment.

**Keywords:** Alzheimer disease, Maze learning, Rat

\* **Corresponding Author.**

**Email:** talaei@kaums.ac.ir

**Tel:** 0098 913 362 3240

**Fax:** 0098 361 557 5058

**Conflict of Interests:** No

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, Autumn, 2010; Vol 14, No 3, Pages 209-216*

# اثر بهبود دهنده آموزش در ماز بر حافظه فضایی موش‌های صحرایی آلزایمری

مسعود سهیلی کاشانی<sup>۱</sup>، محمود سلامی<sup>۲</sup>، مصطفی رضائی طاویرانی<sup>۳</sup>، سید علیرضا طلائی زواره<sup>۴\*</sup>

## خلاصه

سابقه و هدف: آلزایمر نوعی بیماری مغزی است که در آن نورون‌ها تخریب شده و فرد دچار نقصان حافظه می‌شود. تحقیقات زیادی اثر فعالیت‌های ذهنی و بدنی بر پیشگیری، بهبود و یا درمان آلزایمر را اثبات نموده است. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر آموزش در ماز آبی مورس بر بهبود یادگیری موش‌های صحرایی آلزایمری است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۲۰ سر موش صحرایی نر بالغ استفاده شد که در ۲ گروه آلزایمری و شاهد قرار گرفتند. در مرحله اول یادگیری حیوانات طی ۵ روز و در هر روز ۴ بار در ماز آبی مورس مورد آزمایش قرار گرفت. مدت زمان سپری شده و مسافت طی شده برای یافتن سکوی پنهان به عنوان ملاک یادگیری در نظر گرفته شدند. از آزمایش پروب برای ارزیابی به خاطر آوری حافظه حیوانات، استفاده شد. بعد از ۲۰ روز مجدداً مراحل ذکر شده برای حیوانات تکرار گردید و نتایج هر دو مرحله بین دو گروه مقایسه گردید.

نتایج: نتایج حاصل از مرحله اول یادگیری نشان می‌دهد که گروه شاهد نسبت به گروه آلزایمری در مدت زمان کمتری سکوی را پیدا کرده است؛ از سوی دیگر در دومین مرحله از آزمایشات اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مورد آزمایش مشاهده نگردید. همچنین از نظر به خاطر آوری حافظه تفاوت قابل توجهی بین دو گروه مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: آموزش در ماز آبی مورس سبب بهبود روند یادگیری فضایی در موش‌های صحرایی آلزایمری می‌شود.

واژگان کلیدی: بیماری آلزایمر، یادگیری ماز، موش صحرایی

فصلنامه علمی - پژوهشی فیض، دوره چهاردهم، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۹، صفحات ۲۱۶-۲۰۹

## مقدمه

آمیلوئیدی بر سلول‌های مغزی می‌باشد. نوروفیلانمنت‌ها در اثر از هم گسستگی ساختار اسکلت نورون‌ها در نتیجه هاپیرفسفریلاسیون پروتئین تائو تشکیل می‌شوند [۹،۸]. نقش پروتئین تائو در حالت فسفریله، حفظ ثبات میکروتوبول‌های تشکیل دهنده مسیرهای عصبی و در نتیجه عدم از هم گسستگی آنها می‌باشد [۱۱،۱۰]. علائم اولیه بیماری آلزایمر مختل شدن تدریجی حافظه به خصوص حافظه فضایی می‌باشد [۱۳،۱۲]. کاهش میزان استیل کولین در نتیجه آزاد شدن زیاد آنزیم استیل کولین استراز نیز که از دیگر دلایل بروز آلزایمر می‌باشد، حافظه فضایی را مختل می‌کند [۱۴]. پیشرفت بیماری با اختلال در گفتار و دیگر فعالیت‌های شناختی نیز همراه است. فعالیت‌های ذهنی و بدنی از جمله تماشا کردن تلویزیون، گوش دادن به موزیک، حل جدول و معما و ورزش به پیشگیری و حتی بهبود بیماری آلزایمر کمک می‌کند. فعالیت‌های فیزیکی و داشتن یک زندگی پویا و فعال می‌تواند سبب پیشگیری، تأخیر در وقوع و یا کند کردن پیشرفت ناهنجاری‌های مغزی شود؛ همچنین با بررسی مدل‌های حیوانی آلزایمر مشخص شده است که فعالیت‌های فیزیکی سبب کاهش آسیب نورونی در مدل‌های حیوانی آلزایمری می‌شود [۱۵]. محققین در مطالعه‌ای اثر فعالیت‌های ذهنی را در پیشرفت بیماری آلزایمر بررسی کردند؛ در این مطالعه مشخص شد که فعالیت ذهنی منظم مثل تحصیل تا مقاطع بالا می‌تواند به طور قابل توجهی مانع پیشرفت بیماری شود. دلیل این ممانعت از پیشرفت بیماری را

آلزایمر نوعی بیماری مغزی پیشرونده می‌باشد که به طور معمول در دوران پیری ایجاد می‌شود [۲،۱]. در آلزایمر ساختار سلولی نورون‌ها تخریب می‌شود و بر حافظه و رفتار تأثیر می‌گذارد [۳]. تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی در اطراف سلول‌های عصبی و نیز فیلانمنت‌های نوروفیبریلاری درون سلول‌های مغزی از جمله علت‌های این بیماری به شمار می‌روند [۴]. پلاک‌های آمیلوئیدی در اثر پردازش ناقص پروتئین Amyloid (APP) Precursor Protein به وسیله خانواده آنزیمی سکرنازها به خصوص بتا سکرناز تشکیل می‌شود [۷-۵]. از جمله صدمات وارد شده به مغز در اثر تشکیل پلاک‌ها ایجاد التهاب در بافت مغز، آزاد شدن آنزیم استیل کولین استراز از پلاک‌ها و اثر سمیتی رسوب

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشگاه خاتم تهران

<sup>۲</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۳</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

<sup>۴</sup> مربی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

## \* نشانی نویسنده مسوول:

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب رواندی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی

تلفن: ۰۹۱۳۳۶۲۳۲۴۰ | دورنویس: ۰۳۶۱ ۵۵۷۵۰۵۷

پست الکترونیک: talaei@kaums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۸/۱۲/۱ | تاریخ پذیرش نهایی: ۸۹/۵/۲۳

جنبه های خاصی از حافظه فضایی به طور گسترده ای مورد استفاده واقع شده است. اساس این روش بر این پایه استوار است که حیوانات استراتژی مناسبی را برای جستجوی محیط خود و فرار از خطر (در این مورد آب) پیدا کرده که طی آن با حداقل تلاش به نتیجه مطلوب برسند. لازم به ذکر است که موش های صحرایی از جمله حیواناتی هستند که در شب فعالیت دارند [۲۲]؛ لذا کلیه مراحل آزمایش در شب و در اتاق تاریک انجام می شود. ماز آبی مورس یک تانک آب با قطر ۱۸۰ و عمق ۶۰ سانتی متر است که تقریباً نیمی از آن از آب پر می شود. ماز به چهار قسمت مساوی فرضی تقسیم می شود و یک سکوی نجات با ارتفاع ۲۵ سانتی متر در یکی از چهار قسمت قرار می گیرد؛ به طوری که بین ۱ تا ۲ سانتی متر زیر سطح آب واقع می شود و از بیرون قابل دیدن نیست. ماز در اتاقی قرار می گیرد که در آن علایم فضایی مختلفی که در طول آزمایشات ثابت بوده و برای حیوان در ماز قابل دیدن باشد وجود دارد. این مجموعه از طریق دوربین ردیاب که در ارتفاع ۱۸۰ سانتی متری و در بالای مرکز ماز آبی قرار گرفته است، مونیتور شده و از طریق اتصال به کامپیوتر اطلاعات مربوط به آزمایش در حال انجام ذخیره می گردد. نرم افزار اختصاصی "ردیاب" که توانایی پذیرش تنظیمات مختلف برای آزمایشات متفاوت در ماز آبی را دارد با به کار گیری قابلیت های TV Tuner نصب شده در کامپیوتر از روند آزمایش فیلم تهیه کرده و با ذخیره کردن اطلاعات در حافظه کامپیوتر آن را برای آنالیز بعدی نگهداری می کند. در این سیستم کافی است تا شروع آزمایش را با به کار اندازی حس گرهای اختصاصی نصب شده در کناره های ماز به نرم افزار مذکور اعلام کنیم. نرم افزار بر اساس تنظیمات قبلی روند آزمایش را تا انتها تعقیب می کند و پس از اتمام زمان مورد نظر یا بعد از پایان آزمایش مونیتورینگ را به طور اتوماتیک قطع می کند. در طول انجام آزمایش حیوان از یکی از سمت های چهارگانه ماز به طوری که روی آن به طرف دیواره ی ماز بود رها می شد که انتخاب محل شروع به صورت تصادفی و توسط نرم افزار صورت می گرفت. همزمان با رها سازی حیوان درون آب دکمه شروع برنامه فشار داده می شد و برنامه شروع به ضبط و ثبت رفتار حیوان درون ماز می کرد. حداکثر زمانی که حیوان جهت پیدا کردن سکو در اختیار داشت ۹۰ ثانیه بود. در صورتی که حیوان نمی توانست در طول این مدت سکو را پیدا کند حیوان به سمت سکو راهنمایی می شد و اجازه داشت تا ۱۵ ثانیه روی آن قرار بگیرد. در طول این ۱۵ ثانیه حیوان با توجه به موقعیت سکو و علایم نصب شده در آزمایشگاه موقعیت خود را به خاطر می سپرد. در صورتی که حیوان سکو را پیدا می کرد همزمان با قرارگیری حیوان روی

پیچیدگی سیناپسی و حفظ سلامت نورون ها در نتیجه انجام فعالیت های ذهنی منظم بیان کردند [۱۷، ۱۶]. همچنین مشخص شده است که آن دسته از فعالیت های اجتماعی و فراغتی که همراه با فعالیت های ذهنی و فکری هستند تا حد زیادی مانع پیشرفت بیماری آلزایمر می شود [۱۸]. Friedland و همکارانش در مطالعه ای ارتباط شغل های اجتماعی و ریسک ابتلا به آلزایمر را بررسی کردند؛ در این تحقیق مشخص شد که در طول دوران زندگی انتخاب شغل هایی که همراه با فعالیت های ذهنی هستند می تواند تا حد زیادی خطر ابتلا به آلزایمر را کاهش دهد [۱۹]. ماز آبی مورس نوعی تست سنجش یادگیری و حافظه می باشد که امروزه کاربرد زیادی در مطالعه ناهنجاری های مغزی در ارتباط با فراموشی از جمله آلزایمر دارد. تحقیقات زیادی در جهان برای یافتن راه مناسب برای پیشگیری و یا درمان آلزایمر انجام شده است اما هنوز ابهامات زیادی وجود دارد. در این مطالعه اثر آموزش و یادگیری در ماز بر بهبود روند یادگیری و تثبیت حافظه فضایی موش های صحرایی آلزایمری بررسی می شود.

## مواد و روش ها

### حیوانات

در این مطالعه از موش های بالغ نر ۲۸۰-۲۵۰ گرمی نژاد ویستار استفاده شد. حیوانات طبق پروتکل های اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی کاشان و در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی پرورش یافتند.

### القای آلزایمر

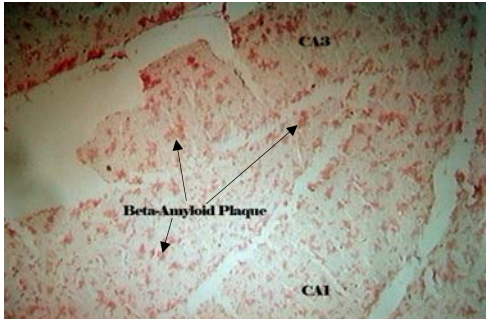
در این تحقیق از بتا آمیلوئید ۱-۴۲ (AB<sub>1-42</sub>) برای القای آلزایمر در حیوانات استفاده شد. ویال های ۱ میلی گرمی بتا آمیلوئید تهیه شده از شرکت Sigma Aldrich با اضافه شدن ۲۰۰ میکرولیتر آب مقطر به آن به مدت یک هفته درون انکوباتور ۳۷ درجه قرار گرفتند. حیوانات به وسیله تزریق درون صفاقی کتامین (۷۰ mg/kg) و زایلوزین (۱۰ mg/kg) بیهوش شدند و درون دستگاه استریوتاکس قرار گرفتند. بعد از تراشیدن موهای روی سر و سوراخ کردن جمجمه، مقدار ۲ میکرولیتر از مایع بتا آمیلوئید به وسیله سرنگ همیلتون درون بطن مغز حیوانات با مختصات (AP=Bregma LR=1.5 mm D=4 mm) [۲۰] تزریق شد. برای مشاهده پلاک های آمیلوئیدی، ۲۰ روز بعد از جراحی از مغز چند حیوان لام پاتولوژیک تهیه شد و رنگ آمیزی مخصوص پلاک انجام شد [۲۱].

### سنجش یادگیری و حافظه فضایی

ماز آبی مورس (Morris water maze) برای تحقیق در

## نتایج

مطالعات بافت شناسی نشان دادند که استفاده پرتوکل استفاده شده برای القا آلزایمر در مغز موش های صحرایی کارآمد بود و با گذشت ۲۰ روز از القا آلزایمر بلوک های بتا آمیلوئید در مغز حیوانات مشاهده شدند (شکل شماره ۱).



شکل شماره ۱- پلاک های بتا آمیلوئید در برش تهیه شده از هیپوکامپ موش های صحرایی به رنگ قرمز دیده می شوند.

جهت سنجش یادگیری در طول مراحل انجام آزمایش مدت زمان سپری شده و مسافت پیموده شده برای یافتن سکوی پنهان در ۵ روز تست رفتار ماز آبی مورس مورد ارزیابی و سنجش قرار گرفت.

## مرحله سنجش یادگیری

## ۱- آزمایشات مرحله اول

الف) مدت زمان سپری شده به منظور یافتن سکوی پنهان با بررسی داده های به دست آمده از یادگیری حیوانات دو گروه شاهد و آلزایمری در ماز آبی مورس و با توجه به معنی دار بودن آزمون کرویت موخلی ( $P < 0.0001$ )، نتایج آزمون greenhouse-gasser به منظور مقایسه درون گروهی در گروه های مورد آزمایش بیان می دارد که اختلاف بین روزهای آزمایش معنی دار است. ( $F_{3,123, 193.640} = 36.744; P < 0.0001$ ). نتایج حاصل از مقایسه بین گروه ها نیز بیان می دارد که اختلاف موجود معنی دار است ( $F_{1,62} = 25.296; P < 0.0001$ ). نمودار زمان سپری شده توسط حیوانات هر دو گروه در نمودار شماره ۱ نمایش داده شده است.

ب- مسافت طی شده در ماز به منظور یافتن سکوی پنهان بررسی داده های مربوط به مسافت پیموده شده جهت یافتن سکوی پنهان بین دو گروه شاهد و آلزایمری بیان می دارد که اختلاف بین دو گروه مطالعه معنی دار است ( $F_{1,62} = 41.348; P < 0.0001$ ). نمودار زمان سپری شده توسط حیوانات هر دو گروه در نمودار شماره ۲ نمایش داده شده است.

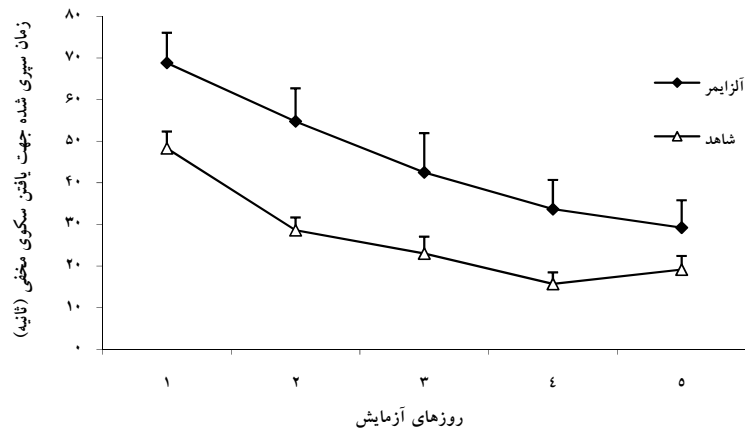
سکو عمل ضبط متوقف می شد و باز هم به حیوان ۱۵ ثانیه جهت به خاطر سپردن علائم وقت داده می شد. پس از این مدت حیوان به درون ظرف مخصوصی منتقل شده و پس از خشک شدن به قفس خود انتقال داده می شد. لازم بذکر است که این آزمایش به مدت ۵ روز و در هر روز ۴ بار با فاصله ۱۰ دقیقه تکرار می شد. در این مراحل روند یادگیری حیوان براساس مدت زمان سپری شده و مسافت طی شده جهت یافتن سکو سنجیده می شود. در پایان روز پنجم پس از اتمام آزمایشات یک مرحله پروب (probe) انجام می شد؛ بدین صورت که پس از برداشتن سکو حیوان باز هم به صورت تصادفی از یکی از جهات درون ماز رها می شود. این آزمایش بر این اساس است که با فرض اینکه حیوان محل سکو را به خاطر سپرده باید بیشترین زمان و مسافت را در ربع محل قرارگیری سکو بماند. این مرحله برای هر حیوان یک بار تکرار می شود که مدت آن همان ۹۰ ثانیه است. مدت زمان و مسافت طی شده در ربع محل قرارگیری سکو معیار و میزان سنجش حافظه می باشد.

## گروه های آزمایش

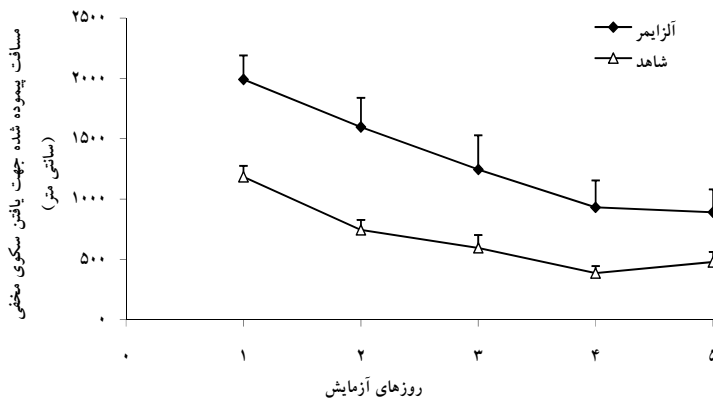
حیوانات شامل ۲ گروه آلزایمری (گروهی از حیوانات که پس از تزریق آمیلوئید بتا درون بطن مغز و تایید بافت شناسی مبنی بر تشکیل پلاک آمیلوئیدی، آلزایمر در آنها القاء شده بود.) و شاهد (گروهی از حیوانات سالم که هیچ گونه دوز دارویی دریافت نکرده اند.) بودند. حیوانات گروه آلزایمری پس از گذشت زمان لازم جهت القاء آلزایمر، مرحله اول ماز آبی مورس را انجام دادند و بعد از ۲۰ روز دوباره آزمایش طبق مراحل قبل تکرار شد. گروه شاهد نیز در دو مرحله و با وقفه ۲۰ روزی آزمایشات را انجام دادند. در پایان هر مرحله از حیوانات هر دو گروه یک جلسه آزمایش پروب نیز گرفته شد.

## روش تجزیه و تحلیل داده ها

نتایج به دست آمده با روش آماری Repeated measure ANCOVA و با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۷ مقایسه شدند. به منظور ساده تر کردن و درک بهتر و صحیح تری از رفتار حیوانات در گروه های مورد آزمایش، میانگین زمان سپری شده و مسافت طی شده توسط حیوانات برای رسیدن به سکو در هر روز به صورت یک نقطه نمایش داده شده است. همچنین برای مقایسه روند به خاطر آوری حافظه حیوانات هر دو گروه از آزمون t استفاده شد. مقادیر P کوچک تر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.



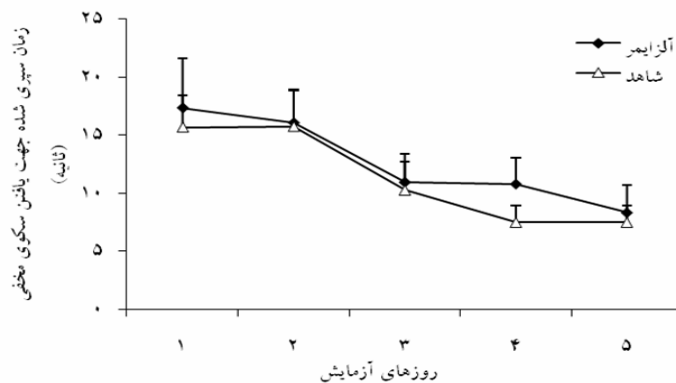
نمودار شماره ۱- مدت زمان سپری شده در ماز آبی موريس جهت یافتن سکوی پنهان توسط حیوانات گروه های آلزایمری و شاهد در روزهای مختلف آزمایش. اختلاف بین دو گروه معنی دار است.



نمودار شماره ۲- مسافت طی شده در ماز آبی موريس برای یافتن سکوی مخفی توسط حیوانات گروه های آلزایمری و شاهد در روزهای مختلف. اختلاف بین گروه شاهد و آلزایمری معنی دار است.

حاصل از مدت زمان سپری شده برای پیدا کردن سکوی مخفی درون ماز در آزمایشات مرحله دوم توسط حیوانات هر دو گروه در نمودار شماره ۳ نمایش داده شده است. نتایج حاصل از مقایسه بین گروه‌ها بیان گر این می‌باشد که اختلاف بین دو گروه مورد آزمایش معنی دار نیست ( $F_{1,61}=0.734; P=0.395$ ).

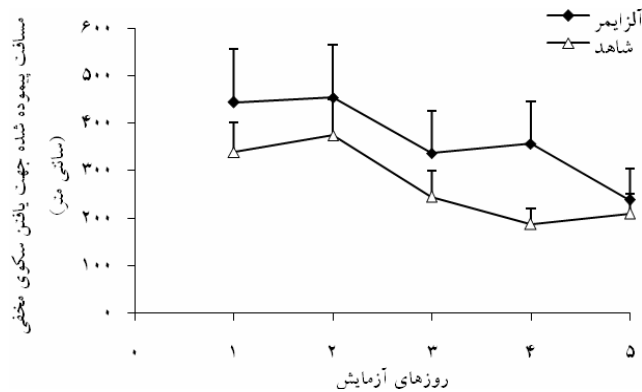
۲- آزمایشات مرحله دوم یادگیری و تعیین اثر یادگیری بر بهبود آلزایمر  
الف- مدت زمان سپری شده به منظور یافتن سکوی پنهان حیوانات هر دو گروه شاهد و آلزایمری آزمایشات مرحله دوم را ۲۰ روز بعد آزمایشات مرحله اول انجام دادند. نتایج



شکل شماره ۳- مدت زمان سپری شده توسط حیوانات در آزمایشات مرحله دوم ماز آبی موريس به منظور پیدا کردن سکوی مخفی در روزهای مختلف آزمایش.

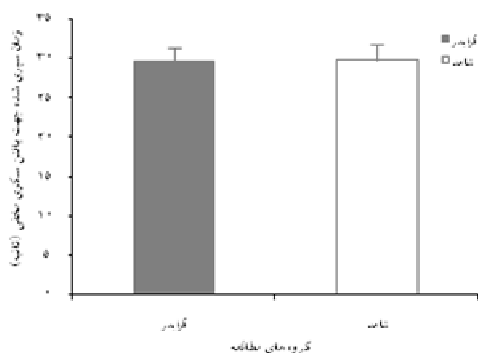
سکوی پنهان (نمودار شماره ۴) نشان می‌دهد که اختلاف بین دو گروه معنی‌دار است ( $P=0/104$ ;  $F_{3,444, 210.108}= 2.013$ ).

ب- مسافت طی شده در ماز به منظور یافتن سکوی پنهان مقایسه اطلاعات به دست آمده از زمان سپری شده در ماز آبی موريس توسط حیوانات گروه های مطالعه در راستای یافتن



نمودار شماره ۴- مسافت سپری شده در آزمایشات مرحله دوم ماز آبی موريس جهت یافتن سکوی پنهان توسط حیوانات شاهد و آلزایمری در روزهای مختلف آزمایش.

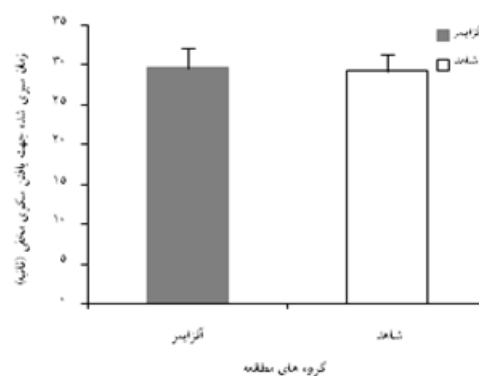
مهمی است که در موش‌های آلزایمری افزایش می‌یابد [۲۳]. به همین دلیل موش‌های آلزایمری شده و گروه شاهد (موش‌های نرمال) در خصوص این دو فاکتور با همدیگر مقایسه شدند. با توجه به نمودارهای شماره ۱ و ۲، نتایج حاصل از آنالیز داده‌های مربوط به مرحله اول یادگیری بیان گر این می‌باشد که حیوانات شاهد در مقایسه با گروه آلزایمری در مدت زمان کمتر و با پیمودن مسافت کوتاه تری سکوی را پیدا کرده‌اند. نتایج حاصل از مرحله دوم یادگیری (به نمودارهای شماره ۳ و ۴ مراجعه شود) نیز نشان می‌دهد که یادگیری حاصل از مرحله اول بر رفتار حیوانات اثر مثبت داشته است؛ به طوری که زمان و مسافت لازم برای یافتن سکوی مخفی توسط حیوانات دو گروه شاهد و آلزایمری دارای تفاوت معنی‌داری نمی‌باشد؛ یعنی هر دو گروه در مدت زمان مشابه و با پیمودن مسافت یکسان سکوی را یافته‌اند.



نمودار شماره ۶- زمان سپری شده در ماز آبی موريس در ربع محل قرارگیری سکوی در آزمایش پروب مرحله دوم

مرحله سنجش حافظه فضایی (پروب)

بعد از مراحل یادگیری در ماز آبی موريس به منظور سنجش به خاطر آوری حافظه در حیوانات یک مرحله آزمایش با برداشتن سکوی مخفی درون ماز انجام می‌شود. در این مرحله مدت زمان سپری شده در ربع محل قرارگیری سکوی مورد ارزیابی قرار گرفت. با توجه نمودارهای شماره ۵ و ۶ می‌توان دریافت که اختلاف بین دو گروه در مرحله اول ( $P=0/913$ ) و دوم آزمایش ( $P=0/804$ ) معنی‌دار نیست.



نمودار شماره ۵- مدت زمان سپری شده در ماز آبی موريس در ربع محل قرارگیری سکوی در آزمایش پروب مرحله اول

## بحث

زمان سپری شده و مسافت طی شده برای پیدا کردن سکوی مخفی درون ماز توسط موش‌های مورد آزمایش پارامتر

مغزی، فیزیکی و اجتماعی بر کاهش ریسک ابتلا به آلزایمر و بهبود آن مورد مطالعه قرار گرفت. حیوانات تحت شرایط مختلف زندگی از جمله زندگی گروهی و داشتن فعالیت فیزیکی مورد آزمایش قرار گرفتند. نتایج نشان داد که انجام فعالیت‌های ذهنی همراه با فعالیت‌های اجتماعی و فیزیکی می‌تواند سبب بهبود علائم شناختی شود [۲۸]. در این مطالعه نیز نشان داده شد که اثر یادگیری می‌تواند حتی سبب بهبود و تقویت حافظه شود به طوری که حیوانات آلزایمری از نظر زمان و مسافت در مرحله دوم یادگیری با گروه شاهد تفاوتی نداشتند. در مرحله دوم آزمایش (با توجه به شکل ۳ و ۴) رفتار موش‌های آلزایمری شده با موش‌های شاهد در یافتن سکوی مخفی دارای اختلاف معنی‌داری نمی‌باشد و بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که کسب تجربه و نیز آموزش، نقش برجسته‌ای در کاهش عوارض رفتاری ناشی از آلزایمر ایفا می‌نماید. انجام آزمایش پروب پس از مرحله دوم یادگیری نشان می‌دهد که تفاوت رفتاری معنی‌داری بین موش‌های شاهد و موش‌های آلزایمری شده‌ی آموزش دیده وجود ندارد. اثر فعالیت‌های مختلف اجتماعی و فیزیکی و ذهنی در کاهش ریسک ابتلا به انواع ناهنجاری‌های مغزی از جمله آلزایمر مشخص شده اما اینکه هرکدام چه نقشی ایفا می‌کنند و یا اینکه کدام اثر بیشتری در کاهش خطر ابتلا به بیماری دارند کاملاً مشخص نیست [۲۸].

#### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده و نیز مباحث ارائه شده می‌توان چنین نتیجه گرفت که ابتلا به آلزایمر باعث ایجاد اختلال در روند یادگیری موش‌های صحرایی می‌شود و انجام رفتارهای یادگیرانه می‌تواند باعث جلوگیری از بروز این عارضه در آلزایمر شود.

#### تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان از طریق تصویب طرح تحقیقاتی شماره ۸۸۳۵ انجام شده است که بدین وسیله از همکاری این معاونت تشکر به عمل می‌آید. همچنین، نویسندگان مقاله از آقای حمید رضا میرزایی به خاطر همکاری‌های ایشان در انجام این پروژه تحقیقاتی کمال تشکر و قدردانی را به عمل می‌آورند.

#### References:

[1] Ho L, Sharma N, Blackman L, Festa E, Reddy G, Pasinetti GM. From proteomics to biomarker

آلزایمر نوعی بیماری درگیرکننده مغز است که منجر به فراموشی شده و به طور معمول در سنین بالا ایجاد می‌شود. عوامل مختلفی از جمله اثر سمیتی رسوب آمیلوئید بتا روی بافت مغزی و از هم پاشیدن مسیرهای انتقال دهنده پیام در اثر هایپر فسفریلاسیون پروتئین تائو در ایجاد این بیماری دخیل هستند. اختلالات رفتاری و شناختی، از دست رفتن تدریجی حافظه به خصوص حافظه فضایی و عدم توانایی در جهت یابی با پیشرفت بیماری آلزایمر ایجاد می‌شود [۲۵، ۲۴]. Se Hoon Choi و همکارانش در بررسی اثر تزریق بتا آمیلوئید در مغز موش‌های صحرایی و اثر آن بر یادگیری دریافتند که این حیوانات در مقایسه با حیوانات کنترل در مدت زمان بیشتر سکوی مخفی درون ماز آبی را پیدا می‌کنند. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق بتا آمیلوئید در مغز سبب آسیب رساندن به حافظه می‌شود [۲۳]. Anchalee Kam-eg و همکارانش نیز این نتیجه را در تحقیق مشابهی مشاهده و اثبات کردند [۲۶]. با توجه به نتایج ذکر شده و مباحث مطرح فوق‌الذکر، صحت یافته‌های مرحله اول یادگیری تایید می‌شود زیرا زمان سپری شده و مسافت طی شده جهت یافتن سکوی مخفی در مرحله اول یادگیری برای حیوانات گروه‌های شاهد و آلزایمری دارای تفاوت معنی‌داری می‌باشد. فعال نگه داشتن مغز در دوران جوانی و حتی کهن سالی با فعالیت‌هایی از قبیل حل کردن جدول، مطالعه و شنیدن موسیقی می‌تواند سبب تقویت پاسخ نوروون‌های مغزی شده و در پیشگیری از آلزایمر به افراد کمک کند. به عنوان مثال در تحقیقی مشخص شد که گوش دادن به موسیقی سبب نوروون زایی می‌شود و از طریق افزایش ترشح هورمون‌های استروئیدی موجب افزایش نوروون‌ها می‌شود. همچنین گوش دادن به موسیقی می‌تواند تبدیل نوروون‌ها از حالت جنینی به بالغ را تحریک کند. از دیگر اثرات موسیقی بر تقویت سیستم عصبی و جلوگیری از مرگ سلول‌ها می‌توان به افزایش انعطاف پذیری سیناپسی اشاره نمود [۲۷]. با ایجاد مدل‌های موشی APP transgenic که علائم پاتولوژیکی شبیه آلزایمر را دارند مشخص شد که انجام فعالیت‌های ذهنی و نیز کارهای دسته جمعی و فیزیکی نظیر ورزش کردن می‌تواند سبب توقف یا کاهش از دست رفتن حافظه در این گروه حیوانات شود. لازم به ذکر است که توقف یا کاهش از دست رفتن حافظه بدون اثرگذاری روی پلاک‌های آمیلوئیدی و از مکانیسمی متفاوت ایجاد می‌شود که هنوز به طور کامل مشخص نیست. همچنین در این مطالعه اثر فعالیت‌های

discovery in Alzheimer's disease. *Brain Res Rev* 2005; 48: 360-9.

- [2] Wang J, Xiong S, Xie C, Markesbery WR, Lovell MA. Increased oxidative damage in nuclear and mitochondrial DNA in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2005; 93: 953-62.
- [3] Adersen A, Gauguin B, Gudiksen L, Jager AK. Screening of plants used in Danish folk medicine to treat memory dysfunction for acetylcholinesterase inhibitory activity. *J Ethnopharmacol* 2006; 104: 418-22.
- [4] Resende R, Moreira PI, Proenca T. Brain oxidative stress in a triple-transgenic mouse model of Alzheimer's Disease. *Free Radical Bio Med* 2008; 44: 2051-7.
- [5] Haass C, Hung AY, Schlossmacher MG, Teplow DB, Selkoe DJ.  $\beta$ -Amyloid and a 3-kDa fragment are derived by distinct cellular mechanisms. *J Biol Chem* 1993; 268: 3021-4.
- [6] Busciglio J, Gabuzda DH, Matsudaira P, Yankner BA. Generation of b-amyloid in the secretory pathway in neuronal and non-neuronal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2092-6.
- [7] Howlett DR, Simmons DL, Dingwall C, Christie G. In search of an enzyme: the  $\beta$ -secretase of Alzheimer's disease is an aspartic proteinase. *Trends Neurosci* 2000; 23: 565-70.
- [8] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-59.
- [9] Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell* 2005; 120: 545-55.
- [10] Vepsäläinen S. A molecular genetic study and expression-based analysis of risk factors of Alzheimer's disease. *Neurology* 2007; 90.
- [11] Albani D, Roiter I, Artuso V. Preseilin-1 mutation E318G and familial Alzheimer's Disease in the Italian population. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 1682-8.
- [12] Huang X, Cuajungco MP, Atwood CS, Moir RD, Tanzi RE, Bush AI. Alzheimer's Disease, B-Amyloid Protein and Zinc. *Nutrition* 2000; 130: 1488-92.
- [13] Guariglia CC. Spatial working memory in Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol* 2007; 1(4): 392-5.
- [14] Dinamarca MC, Arrazola M, Toledo E, Cerpa WF, Hancke J, Inestrosa NC. Release of acetylcholine esterase (AChE) from  $\beta$ -amyloid plaque assemblies improves the spatial memory impairment in APP-transgenic mice. *Chemico-Biological Interactions* 2008; 175(1-3): 142-9.
- [15] Jedrzejewski MK, Lee VM-Y, Trojanowski JQ. Physical activity and cognitive health. *Alzheimer's & Dementia* 2007; 3(2): 98-108.
- [16] Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosur Ps* 1999; 66(2): 177-83.
- [17] Lindstrom HA, Fritsch T, Petot G, Smyth KA, Chen CH, Debanne SM, et al. The relationships between television viewing in midlife and the development of Alzheimer's disease in a case-control study. *Brain Cognition* 2005; 58: 157-65.
- [18] Coyle JT. Use it or lose it--do effortful mental activities protect against dementia? *New Engl J Med* 2003; 348(25): 2489-90.
- [19] Friedland RP, Fritsch T, Smyth KA, Koss E, Lerner AJ, Chen CH, et al. Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(6): 3440-5.
- [20] Paxinos G, Watson CR. The rat brain in stereotaxic Coordinates. 5<sup>th</sup> ed. Elsevier academic press. 2007.
- [21] Garidou ML, Gauer F, Vivien-Roels B, Sicard B, Pevet P, Simonneaux V. Pineal arylalkylamine N-acetyltransferase gene expression is highly stimulated at night in the diurnal rodent, *Arvicantis ansorgei*. *Eur J Neurosci* 2002; 15: 1632-40.
- [22] Wilcock DM, Marcia NG, Dave M. Quantification of cerebral amyloid angiopathy and parenchymal amyloid plaques with Congo red histochemical stain. *Nat protoc* 2006; 1(3): 1591-5.
- [23] Se hoon C, Cheol HP, Ja wook K, Ji-Heui S, Hye-Sun K, Sung-Jin J, et al. Memory impairment and cholinergic dysfunction by centrally administered A $\beta$  and carboxyl-terminal fragment of Alzheimer's APP in mice. *FASEB J* 2001; 15.
- [24] Gozes AB, Reshef A, Zamostiano R, Zhukovsky S, Rubinraut S, Fridkin M, Brenneman DE. Neuroprotective strategy for Alzheimer disease: Intranasal administration of a fatty neuropeptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 427-32.
- [25] Cherrier MM, Matsumoto AM, Amory JK, Asthana S, Bremner W, Peskind ER, et al. Testosterone improves spatial memory in men with Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology* 2005; 64: 2063-8.
- [26] Anchalee K, Boonyong T, Mayuree HT. Preliminary Study on Effects of a Standardized Extract of *Centella asiatica*, ECa 233, on Deficit of Learning and Memory induced by an Intracerebroventricular Injection of Amyloid Peptide in Mice. *Thai J Pharmacol* 2009; 31.
- [27] Hajime F, Kumiko T. Music facilitate the neurogenesis, regeneration and repair of neurons. *Medical Hypotheses* 2008; 71(5): 765-9.
- [28] Jennifer R, Cracchiolo TM, Stanley J, Nazian JT, Huntington P, Gary WA. Enhanced cognitive activity—over and above social or physical activity—is required to protect Alzheimer's mice against cognitive impairment, reduce Ab deposition, and increase synaptic immunoreactivity. *Neurobiol Learn Mem* 2007; 88: 277-94.