

اثر حاد گلوکوکورتیکوپیدها بر حافظه

دکتر آزاده مصری، دکتر محمد ربانی

گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

حافظه می‌شود. نتایج آزمایشات مختلف همچنین نشان داده است که استرس به صورت حاد می‌تواند باعث بیهود و یا باعث اختلال در حافظه شود (۱). این امر بستگی دارد به این که GC‌ها کدام مرحله از حافظه (ثبتیت حافظه یا مرحله به خاطر آوردن) را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۲).

■ انواع حافظه

حافظه به چند روش تقسیم‌بندی می‌شود: بر اساس محتوا: حافظه ساده یا explicit – حافظه پیچیده یا implicit، بر اساس مدت حافظه کوتاه

استرس باعث فعال شدن محور هیپوپotalamoی - هیپوفیز آدرنال می‌شود، که به افزایش آزاد شدن گلوکوکورتیکوپیدها (GC) می‌انجامد. این هورمون‌ها (کورتیزول در انسان، کورتیکوسترون در جوندگان) بافت‌های مختلفی را در بدن از جمله مغز مورد هدف قرار می‌دهند. شواهد زیادی در حیوانات آزمایشگاهی و همچنین در انسان نشان داده است که GC بر فرآیند حافظه اثر می‌گذارند (۱). تماس طولانی مدت (مزن) با استرس یا مقادیر اضافه GC‌ها در انسان و حیوان باعث اختلال عملکرد

است که به LTM منتهی می‌شود هم نادرست است. بنابراین می‌توان گفت که STM، WM و LTM هر کدام به سیستم‌های مجزا در مغز تعلق دارند و مکانیسم‌های ملکولی بسیار متنوعی در سطح ریپتور و پس - ریپتوری، در تنظیم این سه نوع حافظه دخالت دارند (۳).

■ هورمون‌های گلوكورتيکوبيدي
هورمون‌های آدرنال (کاتکولا مینها و گلوكورتيکوبيدها) طی استرس ترشح می‌شوند و به همراه سایر ترکیبات دخیل در استرس، ارگانیسم را جهت مواجهه با استرس آماده می‌کنند، این هورمون‌ها همچنین با اثر بر ساختار لیمبیک مغز عملکردی‌های حافظه را متاثر می‌کنند. از آن‌جا که هورمون‌های GC لیبوفیل هستند به راحتی وارد مغز شده و مستقیماً به ریپتورهای مینرال‌کورتيکوبيدي (MR) و گلوكورتيکوبيدي (GR) متصل می‌شوند. این ریپتورها برای کورتیزول و سایر لیگاند‌های صناعی آن تمایل (affinity) متفاوتی دارند، MR تمایل بالایی برای استروپریدهای طبیعی (کورتیزول و آلدوسترون) دارند، ولی GRها برای لیگاند‌های صناعی مثل دگزامتاژون و RU28362 تمایل بالا دارند. بنابراین، MRها طی سطح پایه کورتیزول خون تقریباً اشغال هستند، در حالی که GRها فقط طی استرس و در طی نقطه اوج (peak) شباهه روزی که سطح GRها بالاست، اشغال می‌شوند. چندین مشاهده خاطر نشان می‌کند که اثرات تعديل کننده GRها بر حافظه به طور انتخابی شامل فعال شدن GRها است (۴).

مدت (STM) - حافظه بلند مدت (LTM) و بر اساس طبیعت‌شان: حافظه‌های ضبط شدنی (LTM، STM) - حافظه زودگذر لحظه به لحظه یا حافظه کاری (WM) (۳). در اینجا سه نوع حافظه مورد بررسی قرار می‌گیرد:

حافظه فوری که برای چند ثانیه یا چند دقیقه دوام دارد و به عنوان حافظه کاری (WM) در نظر گرفته می‌شود. WM کاملاً از سایر انواع حافظه (LTM, STM) مجزا می‌باشد. WM در درجه اول به Prefrontal کتریکی سلول‌های کورتکس که با سایر نواحی مغز ارتباط دارد بستگی دارد. بنابراین فقط تا زمانی که این فعالیت کتریکی وجود دارد دوام می‌آورد به عبارتی می‌توان گفت که یک سیستم روش (on-line) است. در عوض نقش اصلی سیستم‌های LTM، STM آن است که خاطره‌ها را به صورت خاموش (off-line) محافظت می‌کنند تا در موقع نیاز مورد استفاده قرار دهند. WM برخلاف دو نوع حافظه دیگر آرشیوی برای تک‌تک خاطرات نیست بلکه عملکردی‌های حافظه را به صورت لحظه به لحظه مدیریت می‌کند و برای این کار ممکن است به اطلاعاتی که قبل از ضبط شده یا در حال ضبط شدن هست مرتبط باشد. حافظه‌هایی که طی چند ثانیه یا دقیقه به وجود آمده و برای چندین ساعت دوام دارند حافظه کوتاه مدت STM هستند. در حالی که تثبیت حافظه LTM به آهستگی صورت می‌گیرد و خاطره‌هایی هستند که حداقل ۲۴ ساعت دوام دارند. همان‌طور که تصور این امر که WM نوعی از STM می‌باشد اشتباه است، تصور این مطلب که STM فقط یک مسیر

۳۰ دقیقه بعد از مواجهه با استرس به اوج می‌رسد و طی ۴ ساعت به سطح نرمال بر می‌گردد. یافته‌ها نشان می‌دهد که بعد از این که حافظه تثبیت شد، کفاایت و صحبت اطلاعاتی که به خاطر آورده می‌شود نسبت به تاثیر گلوکورتیکوپید در زمان بیاد آوردن حساس است (۴).

■ دخالت بخش بازولتراال آمیگدال هیپوکامپ
هیپوکامپ به عنوان هدف اصلی، اثرات GC‌ها بر یادگیری و حافظه است. مطالعات هم‌چنین بر نقش کلیدی آمیگدال، بر تاثیر هورمون‌های اضطراب و اثرات نوروترانسمیترها بر تثبیت حافظه، اشاره می‌کنند. بخش بازولتراال آمیگدال (BLA) نقش مهمی در تنظیم تاثیر استرس و GC بر تثبیت حافظه و به خاطر آوردن دارد. شواهد نشان می‌دهد که فعال شدن BLA باعث تسهیل روند تثبیت حافظه در سایر نواحی مغز شده ولی خودش به عنوان جایگاهی برای حافظه نیست. تاثیر GC در بهبود حافظه به تداخل BLA با سایر نواحی دور دست مغز بستگی دارد (۵).

یافته‌ها نشان می‌دهد که فعالیت نورادرنرژیکی BLA جهت تسهیل اثرات GC‌ها بر حافظه به طور همزمان مورد نیاز است. بنابراین BLA محل تداخل GC‌ها با سیستم نورادرنرژیک است. ها علاوه بر این که در سطح پس سیناپسی می‌توانند با آبشار پیامرسانی نورادرنرژیک تداخل کنند، قادرند از طریق تغییر در سطح قابل دسترس نوراپی‌نفرین هم عملکرد نورادرنرژیکی آمیگدال را متاثر کنند (شکل ۱). پس از آزاد شدن نوراپی‌نفرین در فضای

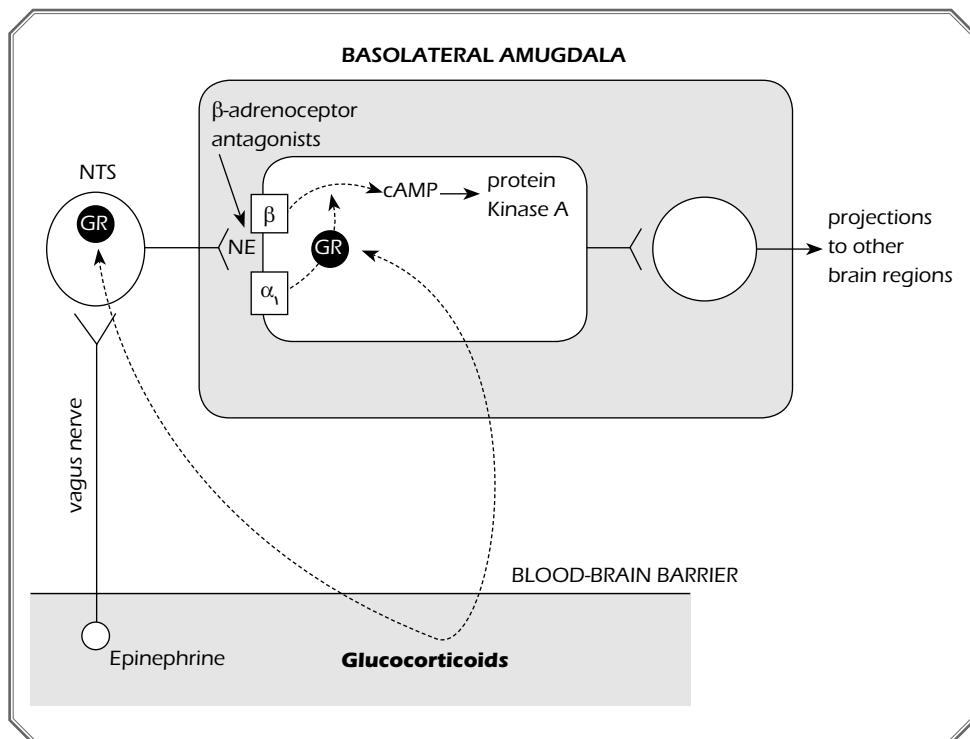
■ اثر حاد گلوکورتیکوپیدها بر تثبیت حافظه (memory consolidation)

شواهد زیادی از مطالعات روی انسان و حیوان نشان می‌دهد که حافظه در مراحل اولیه بسیار آسیب‌پذیر بود و برای تثبیت شدن نیاز به گذر زمان دارد. شکل‌گیری حافظه در این پنجره زمانی می‌تواند تحت تاثیر انواع مداخلات از جمله، تحریکات الکتریکی مغز و GC‌ها قرار گیرد. آزمایشات روی حیوانات نشان داده است که، تزریق سیستمیک دوز متوسط کورتیکوسترون یا دگزامتازون به فاصله کوتاه بعد از تمرینات تست حافظه (اظلیبر passive avoidance) باعث بهبود LTM می‌شود (۶). منحنی دوز - پاسخ اثر GC در بهبود حافظه به شکل U وارونه است: دوزهای متوسط باعث بهبود حافظه شده، ولی دوزهای بالا ممکن است تثبیت حافظه را مختل کنند. این شواهد نشان می‌دهد که هورمون‌های غده آдрنال که بعد از یک واقعه حاد اضطراب‌آور رها می‌شوند ممکن است که حافظه را جهت آن واقعه تحت تاثیر قرار دهد (۷).

■ اثر حاد گلوکورتیکوپیدها بر به خاطر آوردن (Memory retrieval)

GC‌ها نه تنها تثبیت حافظه را متاثر می‌کنند، بلکه مستقیماً فرایند به خاطر آوردن را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد. اثرات اضطراب بر به خاطر آوردن وابسته به زمان است و به صورت دائمی حافظه را بلوک نمی‌کند. این وابستگی به زمان با سطح کورتیکوسترون پلاسمای مرتبط است که

شکل ۱- تداخل سیستم نورآدرنرژیک BLA در جایگاه پیش و پس سیناپسی.



نوراپینفرین آزاد شده به هر دو گیرنده α_1 و β در جایگاه پس سیناپسی متصل شده. گیرنده β مستقیماً باعث تولید cAMP می‌شود. گیرنده α_1 پاسخ ناشی از تحریک β را تعدیل می‌کند. GC‌ها از طریق جفت شدن با گیرنده α_1 عملکرد گیرنده β را متأثر می‌کند. به علاوه، GC‌ها از طریق فعال کردن GC در سلول‌های ساقه مغز سیستم نورآدرنرژیک را فعال می‌کند.

حائز اهمیت است که در شرایط ادراکی نرمال، روند ثبیت حافظه و به خاطر آوردن به صورت متواالی و همزمان رخ می‌دهند. یک افزایش سطح گلوکورتیکوپیدی می‌تواند ثبیت اطلاعات جدید را افزایش دهد، در حالی که همزمان به خاطر آوردن اطلاعاتی که از قبل ذخیره بوده‌اند مختلط می‌شود. بنابراین طی یک واقعه اضطراب‌آور مثل مصاحبه شغلی یا به هنگام آزمون‌های مهم به خاطر آوردن اطلاعات ممکن است دچار اختلال شود. در حالی

سيناپسی به سرعت توسط پروتئین‌های خاص انتقال کاتکولامینی سلول‌های گلیال برداشت می‌شود. کورتیکوسترون توسط یک عملکرد سریع غیروابسته به زن یک مهارکننده قوی این برداشت است (۶).

نتیجه گیری
آزاد شدن حاد گلوکورتیکوپیدها مراحل مختلف ادراکی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. ذکر این نکته

اضطراب‌آور ترشح می‌شوند، عملکردهای ادراکی را متاثر می‌کنند. بعضی مطالعات نشان داده که گلوکوکورتیکوئید باعث بهبود حافظه شده و مطالعات دیگر اثرات مخرب گلوکوکورتیکوئیدها را بر حافظه نشان داده. بر اساس این شواهد نتیجه عملکرد گلوکوکورتیکوئید بر عملکردهای ادراکی، بستگی به فازهای مختلف حافظه دارد.

که یاد و خاطرهای قوی از این واقعه به علت اثر هم‌زمان هورمون‌های استرس بر روند ثبت حافظه در تمام طول عمر باقی می‌ماند.

■ خلاصه

هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی، که توسط کورتکس آدرنال پس از یک واقعه

منابع

1. Het S, Ramlow G, Wolf OT. A meta-analytic review of the effects of acute cortisol administration on human memory. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:771-784.
2. Roozendaal B. Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiol Learn Mem* 2002;78:578-595
3. Izquierdo I, Medina JH, Vianna MRM, Izquierdo LA, Barros DM. Review article Separate mechanisms for short-and long-term memory. *Behav Brain Res* 1999; 103:1-11.
4. Roozendaal B. Systems mediating acute glucocorticoid effects on memory consolidation and retrieval. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 1213-1223.
5. Roozendaal B, Griffith OK, Buranday J, Quervain D, McGaugh JL. The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: Dependence on the basolateral amygdala. *PNAS* 2003;100: 1328-1333
6. Roozendaal B, Hahn EJ, Nathan SV, Quervain D, McGaugh JL. Glucocorticoid Effects on Memory Retrieval Require Concurrent Noradrenergic Activity in the Hippocampus and Basolateral Amygdala. *J Neurosci* 2004;24(37): 8161-8169.

