

اثر بازدارندگی ۱۲ هفته تمرین شدت متوسط روی نوارگردان بر اختلال یادگیری احترازی ناشی از تخریب دو طرفه هیپوکامپ در موش صحرایی: شواهد رفتارهای شناختی

علی اصغر پیروی^۱، محمد تقی اقدسی^۲، مصطفی اشرفی اوصالو^۳، فیروز قادری پاکدل^{۴*}

تاریخ دریافت ۱۳۹۶/۱۱/۱۳ تاریخ پذیرش ۱۳۹۷/۰۲/۰۱

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: تأثیر تمرینات بدنی یا ورزش روی سلامتی بر کسی پوشیده نیست. بیشتر تحقیقات انسانی تأثیر ورزش بدون کنترل در آزمودنی‌های انسانی را بررسی نموده و امکان بررسی اثرات بازدارندگی الگو و نوع ورزش در جلوگیری از بروز، شدت، و یا شیوع بیماری‌ها همانند بیماری‌های تحلیل برنده عصبی در انسان مشکل می‌باشد. از طرفی توجه به جنبه‌های مختلف تمرینات بدنی در کشف مکانیسم بازدارندگی آن اهمیت بیشتری داشته و توجه به مدل‌های حیوانی می‌تواند مسیر تحقیقات انسانی را جهت دار نماید. این تحقیق برای بررسی اثرات بازدارندگی تمرینات بدنی با شدت متوسط در شیوع عوارض شناختی یادگیری ناشی از تخریب دوطرفه هیپوکامپ متمرکز شده است.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش ۳۰ سر موش نر صحرایی سالم نژاد ویستاردر محدوده وزنی ۱۸۰ الی ۲۲۰ گرم (سن ۴-۵ ماهگی) در شش گروه پنج تایی استفاده شدند. گروه‌های حیوانی شامل: کنترل سالم، کنترل با تمرین، شاهد سالم، شاهد با تمرین، با تخریب هیپوکامپ با تمرین، و با تخریب هیپوکامپ بدون تمرین تقسیم شدند. تخریب دو طرفه هیپوکامپ در ناحیه CA3 و با استفاده از جریان الکتریکی (۱۰ میلی آمپر، ۲۰ ثانیه) تحت جراحی کنترل شده استریوتاکسیک انجام گردید. گروه‌های تمرینی پس از یک هفته دوره آشنایی روی نوارگردان، روزانه یک ساعت و به مدت ۱۲ هفته به تمرین شدت متوسط پرداختند. برای ارزیابی یادگیری احترازی شرطی فعال از دستگاه شاتل باکس استفاده شد. ارزیابی یادگیری هر روز ۳ نوبت با فاصله حداقل ۳ ساعت به مدت ۱۰ روز برای هر گروه انجام شد. هر نوبت شامل ۵ بار قرارگرفتن حیوان در شاتل باکس بود. جهت تحلیل داده‌های کیفی از آزمون متقاطع و داده‌های کمی از آزمون ANOVA دوطرفه استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج این پژوهش نشان داد تعداد موش‌های تمرین یافته که نسبت به گروه کنترل می‌توانستند سریع‌تر یاد بگیرند بیشتر از موش‌های تمرین نیافته بوده است. اگرچه حیوانات با تخریب دو طرفه هیپوکامپ از نظر هم تعداد دوره‌ها و هم روزهای مورد نیاز برای رسیدن به سطح یادگیری اجتناب از دریافت شوک الکتریکی نسبت به گروه کنترل، دوره بیشتر و روزهای بیشتری طی کردند ولی در گروه با تخریب هیپوکامپ و با تمرین نسبت به گروه بدون تمرین تعداد دوره‌ها و نیز روزهای کمتری را برای رسیدن به سطح یادگیری اجتناب از دریافت شوک داشتند.

بحث و نتیجه گیری: اگرچه اهمیت ورزش در جلوگیری از بروز و شیوع برخی بیماری‌ها در انسان مورد تأیید و استفاده می‌باشد ولی تعیین نوع، مدت زمان، شدت، و مکانیسم اثرات تمرینات بدنی هنوز نیازمند بررسی‌های تکمیل‌تر می‌باشند. از طرفی اثرات متفاوت تمرینات بدنی روی پدیده‌های شناختی هنوز بدقت مورد بررسی قرار نگرفته است. نتایج این پژوهش موید اثرات بازدارندگی تمرینات بدنی بر اختلال یادگیری ناشی از تخریب هیپوکامپ در موش‌های صحرایی می‌باشد.

واژگان کلیدی: تمرینات شدت متوسط، اختلال یادگیری، تخریب هیپوکامپ، موش صحرایی، اثر بازدارندگی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و نهم، شماره سوم، ص ۱۷۳-۱۵۹، خرداد ۱۳۹۷

آدرس مکاتبه: ارومیه، جاده نازلو، دانشکده پزشکی ارومیه، گروه فیزیولوژی، تلفن ۰۹۱۴۴۳۲۴۳۲

Email: info@fgpakdel.com

^۱ گروه تربیت بدنی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

^۲ گروه تربیت بدنی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

^۳ گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل، اردبیل، ایران

^۴ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

^۵ شرکت دانش پی هادی، مرکز رشد فناوری سلامت، معاونت تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

مقدمه

اختلالات شناختی در انسان با توجه به اهمیت آنها در زندگی فردی، خانوادگی، و اجتماعی حتی با داشتن شیوع کمتر موجب عوارض شاخص‌تری می‌گردد. توجه انسان به این اختلالات از جنبه‌های مختلف حائز اهمیت بوده و به نظر می‌رسد با توجه به شیوع بیماری‌های تحلیل برنده عصبی^۱ در جوامع صنعتی توجه خاصی به آنها می‌گردد. افزایش امید به زندگی و متوسط عمر انسان در جوامع موجب شاخص شدن این دسته از اختلالات شده است. اختلالات یادگیری و حافظه از جمله عوارض مشترک بیماری‌های تحلیل برنده عصبی بوده و شاید یکی از نشانگان زود هنگام بروز^۲ و شیوع^۳ این بیماری‌ها نیز باشد. بروز شیوع اختلالات یادگیری و حافظه در جوامع متفاوت بوده و بسته به سن و جنس نیز متغیر است (۱). عوارض اختلالات یادگیری و حافظه در برخی بیماری‌ها تشدید شده و گاهی به عنوان عارضه و یا نشانگان شاخص آن بیماری نیز تلقی می‌گردد. دمانس^۴ و فرم شایع آن، بیماری آلزایمر^۵، یک چالش سلامت عمومی بویژه در جوامع صنعتی در سده‌های اخیر می‌باشد. در حال حاضر تخمین زده می‌شود که بیماری آلزایمر حدود ۲۴/۳ میلیون نفر را درگیر کرده و احتمالاً تا سال ۲۰۴۰ میلادی این رقم به حدود حداقل دو برابر افزایش خواهد یافت (۲). پیامد اصلی آلزایمر بروز مشکلات شناختی^۶ از جمله عدم توان یادگیری موارد جدید و از دست دادن حافظه قبلی می‌باشد. بیماری آلزایمر تنها بیماری منجر به اختلالات یادگیری و حافظه نبوده و تقریباً تمام بیماری‌هایی که با دمانس مغزی همراه باشند، موجب بروز عوارض مشابه با شدت‌های متفاوت خواهند شد. نقص شناختی متوسط^۷ یا MCI در بیماران براحتهی قابل ردیابی و نشانگان مناسبی از بیماری است. این موضوع در مورد یادگیری و حافظه رخداد شایع‌تری داشته و براحتهی در انسان قابل شناسایی می‌باشد (۳). نقص شناختی متوسط با فراموشی^۸ یا amCI مهم‌ترین شاخص بیماری‌های تحلیل برنده عصبی و دمانس در انسان بوده و شناسایی آن براحتهی امکان پذیر است (۴). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که ویژگی‌های amCI با آسیب حافظه اپیزودیک^۹ سازگاری داشته و نوعی آسیب اولیه خاموش تلقی شده که برای پیش بینی رشد دمانس استفاده می‌شود (۵). افرادی که دچار amCI هستند از آسیب‌هایی در کد کردن^{۱۰}

و ذخیره سازی^{۱۱} اطلاعات جدید رنج برده و حساسیت خود به نشانه‌هایی که یادآوری نوعی یادگیری و حافظه است را از دست می‌دهند. این موارد بیانگر عدم توانایی بیماران در یادگیری مسائل جدید بوده که در برخی بیماری‌های دیگر نیز ممکن است مشاهده شود (۶). این دسته از آسیب‌های حافظه نشان‌دهنده درگیری بخشی از مغز است که در فرآیند تثبیت حافظه اهمیت زیادی دارد. بخش مهمی از این آسیب ناشی از برهم خوردگی ارتباطات قشر مغز و هیپوکامپ^{۱۲} است. هیپوکامپ جایگاه مناسبی برای تدوین یادگرفته‌های جدید جهت تبدیل آنها به حافظه می‌گردد (۷). درگیری هیپوکامپ در بیماری‌های دمانسی و تحلیل برنده عصبی بویژه در بیماری آلزایمر، با استفاده از تکنیک‌های مختلف مشخص و مورد تأیید قرار گرفته است. شاید در بیماری آلزایمر به عنوان کانونی برای بخشی از آسیب‌های شناختی نیز باشد (۸). برخی از مطالعات مشخص کرده‌اند که اندازه هیپوکامپ و حجم آن در بیماران آلزایمری نسبت به گروه‌های جفت شده کنترل کاهش معنی‌دار پیدا می‌کند. شاید عمده این تغییرات به تغییرات پاتولوژیک در هیپوکامپ ارتباط پیدا می‌کند (۹، ۱۰).

تحقیق در خصوص بازیابی حافظه و یا جلوگیری از تحلیل حافظه و یادگیری در انسان از موارد مهم کلینیکی و نیز علوم تجربی می‌باشد. تحقیقات روی عوامل بازدارنده از تحلیل حافظه و یادگیری از جنبه تغذیه، روش زندگی، درمان دارویی، درمان‌های مکمل و سایر موارد در طول زمان در تحقیقات گذشته بطور برجسته‌ایی بیشتر شده است. اثر ورزش و فعالیت‌های فیزیکی از دیرباز مورد توجه قرار گرفته است. در واقع مشخص شده است که ورزش می‌تواند به عنوان یک تعدیل کننده^{۱۳} روی نورون‌زایی^{۱۴} تأثیر گذاشته و از این طریق موجب بهبود حافظه و یادگیری گردد. مطالعه van Praag و همکاران مشخص کرده است که تمرین می‌تواند به عنوان یک تعدیل کننده قدرتمند در بالغین موجب نورون‌زایی گردد. در جوندگان، دویدن اختیاری^{۱۵} موجب افزایش حدود دو برابر در تولید نورون‌ها در ناحیه شکنج دندانه‌ایی^{۱۶} هیپوکامپ می‌گردد. اگرچه شکل‌پذیری نورونی^{۱۷} می‌تواند توسط تمرین در حیوانات رخ دهد ولی به نظر می‌رسد نقش نورون‌زایی بیشتر از شکل‌پذیری نورونی باشد (۱۱). هیپوکامپ در فرآیند یادگیری و شکل‌گیری حافظه سهم

10 - Encoding

11 - Storage

12 - Hippocampus

13 - Modulator

14 - Neurogenesis

15 - Voluntary running

16 - Dentate gyrus

17 - Neuronal plasticity

1 - Neurodegenerative

2 - Incidence

3 - Prevalence

4 - Dementia

5 - Alzheimer's Disease

6 - Cognitive

7 - Mild Cognitive Impairment

8 - amnesic mild cognitive impairment

9 - Episodic memory

مناقشه می‌باشند. اگرچه تمرینات با شدت متوسط موجب اثرات مثبت روی هیپوکامپ در یادگیری و حافظه می‌گردد، ولی تمرینات با شدت زیاد ممکن است با ازدیاد غلظت کورتیزول^۶ اثرات منفی روی فعالیت هیپوکامپ داشته باشد (۱۴).

با توجه به نقش هیپوکامپ در یادگیری در مهره داران و بویژه پستانداران و اهمیت ساختار مذکور در ایجاد درگاه عملی و ساختاری برای تبدیل یاد گرفته‌ها به حافظه‌های کوتاه، متوسط، و طولانی مدت و از طرفی عملکرد آن در موارد شناختی و تحت تأثیر قرار گرفتن با تمرینات بدنی، این تحقیق برای مشخص کردن اثرات تمرینات بدنی متوسط روی نورگردان در موش‌های صحرایی بر اختلال یادگیری ناشی از تخریب هیپوکامپ انجام گردید. در این پژوهش تلاش گردید تا اثرات تمرینات منظم بدنی در مدل حیوانی با تخریب هیپوکامپ مورد بررسی قرار گیرد تا بتوان شواهدی دقیق‌تر از اثرات تمرینات روی تخریب حافظه و مولفه‌های شناختی آن بدست آورد.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد استفاده:

در تحقیق تجربی حاضر از ۳۰ سر موش نر صحرایی سالم نژاد ویستار (Wistar) با وزن ۱۸۰ الی ۲۲۰ گرم (سن حدود ۵ ماه) در شش گروه پنج تایی استفاده شد. گروه‌ها به ترتیب عبارت بودند از: دو گروه کنترل شامل گروه کنترل با تمرین و گروه کنترل بدون تمرین، دو گروه شاهد (بدون تخریب هیپوکامپ ولی انجام جراحی در حیوانات) شامل گروه شاهد با تمرین و گروه شاهد بدون تمرین، و دو گروه با تخریب دو طرفه هیپوکامپ شامل گروه با تمرین و گروه بدون تمرین استفاده شد. حیوانات از انستیتو پاستور ایران تهیه و در محل حیوان‌خانه شرکت دانش پی هادی به عنوان شرکت دانش بنیان دانشگاه علوم پزشکی ارومیه نگهداری و با تجهیزات شرکت مذکور آزمایشات مختلف را تجربه نمودند. در طول آزمایش آب و غذای کافی در اختیار حیوانات قرار گرفت و هر سه روز یکبار قفس موش‌ها تمیز می‌شد. دمای حیوان‌خانه بین ۲۲-۱۸ درجه سانتی گراد حفظ می‌شد. در هر گروه آزمایشی از ۵ رأس حیوان استفاده شد. انتخاب حیوانات هر گروه کاملاً به صورت تصادفی انجام شد و البته باید توجه داشت که تمام حیوانات محدوده سنی و وزنی یکسانی داشتند.

نحوه تمرین

اصلی را داشته و مرتبط دانستن نورون‌زایی در آن با افزایش یادگیری نسبت به سایر قسمت‌ها قابل قبول‌تر می‌باشد، ولی پذیرش این موضوع تا این اواخر در هاله‌ای از ابهام قرار داشت. اثر بازدارندگی تمرینات بدنی در جلوگیری از تخریب حافظه با توجه به نتایج مطالعات در انسان قابل استنتاج می‌باشد. یافته‌های دانشمندان در افرادی که بطور آزادانه تمرینات بدنی داشتند در مقایسه با افراد بدون تمرین و همگون شده^۱، مشخص کرده است که در افراد با تمرینات بدنی، شروع علائم و پیامدهای شناختی ناشی از تحلیل مغزی تأخیر داشته و نوعی بازدارندگی در آنها رخ داده است. تمرینات بدنی بویژه در صورتی که همراه با موارد هیجانی باشند، می‌توانند نقش مهمی در ترمیم پیامدهای ناشی از آسیب‌های مغزی داشته باشند.

تحقیقات اخیر Winter و همکاران (۲۰۰۷ میلادی) نشان داده است که تمرینات بدنی منظم موجب کاهش اثرات عوامل خطر وابسته به سن در بروز و شیوع کاهش رخدادها مرتبط با مسائل شناختی می‌گردد. مطالعات وی و همکاران موید این موضوع می‌باشد که در تمرین منظم کوتاه مدت (یک هفته) و به مراتب بلند مدت (بیش از ۸ ماه) می‌توان اثرات تمرینات منظم را مشاهده نمود. تحقیقات نامبردگان علاوه بر مسائل یادگیری شناختی به اندازه‌گیری فاکتور رشد مشتق از مغز^۲ یا BDNF و نیز کاتکولامین‌ها^۳ (دوپامین، ایپی نفرین، و نوراپی نفرین) بصورت قبل و بعد از تمرین متمرکز شد. متعاقب تمرینات منظم شدید، افزایش معنی‌دار در مقادیر BDNF و کاتکولامین‌ها مشاهده شد که در تمرینات طولانی مدت بیشتر و با تفاوت فاحش‌تری افزایش داشته‌اند. این مطالعه تأکید دارد که علیرغم شواهد متغیر در جوامع انسانی در خصوص اثرات تمرینات بر ترمیم عوارض شناختی، تمرینات منظم می‌تواند در جلوگیری از بروز و شیوع این عوارض نقش مهمی داشته باشد. احتمالاً گزارش‌های متغیر از این نوع مطالعات به دلیل عدم کنترل مناسب تمرینات در نمونه‌های انسانی می‌باشد (۱۲). اگرچه سهم قشر مغز در انسان در مسائل شناختی اهمیت بیشتری داشته و مطالعات Arnsten و Ramos نشان داده است که نوراپی نفرین در قشر مغز پیش‌پیشانی^۴ یا PFC در ایجاد حافظه کاری^۵ اثر شاخص دارد (۱۳)، ولی شکی نیست که عنصر اصلی تثبیت یادگیری و ایجاد حافظه متعلق به ساختار هیپوکامپ می‌باشد. البته بین مقادیر دوپامین و نوراپی نفرین و فعالیت هیپوکامپ یافته‌های کمی وجود دارد. نوع تمرین نیز برای ایجاد اثرات مثبت در یادگیری و یا جلوگیری از تخریب حافظه مورد

4 - Prefrontal cortex

5 - Working memory

6 - Cortisol

1 - Matched

2 - Brain-derived neurotrophic factor

3 - Catecholamines

برای تمرین حیوانات از نوارگردان ۵ کاناله (شرکت تکنیک آزما، تبریز، ایران) مخصوص موش‌های صحرایی استفاده شد. بر حسب مقالات مورد مطالعه تمرین با شدت متوسط روی نوارگردان استفاده شد. با توجه به منابع موجود تمرین با شدت متوسط در روی نوارگردان بصورت زیر طراحی و اجرا شد (۱۵). کلیه حیوانات در ابتدا به مدت ۵ روز با سرعت ۸ متر در دقیقه به عنوان دوره سازش در نوارگردان قرار گرفتند تا عوامل مخدوش کننده در اجرای تمرینات برطرف گردد. پس از سازش حیوانات با شرایط تمرین، در روزهای بعدی حیوانات وارد مراحل اصلی تمرینات شدند. هر تمرین برای حیوانات در هر روز شامل ۴ مرحله بود. بطور خلاصه حیوانات در هر تمرین ابتدا وارد دوره گرم شدن گشته و به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۸ متر در دقیقه فعالیت می‌کردند. ۱۰ دقیقه بعدی به عنوان دوره آمادگی با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و سپس به مدت ۴۰ دقیقه با سرعت ۱۸ متر در دقیقه و در طی چهار هفته بعدی و سپس باقیمانده هفته‌ها تا انتهای دوره را با سرعت ۲۲ متر در دقیقه تمرین کردند. در انتهای هر تمرین حیوانات با سرعت ۸ متر در دقیقه دوره سرد شدن را تجربه کردند. به این ترتیب هر روز حیوانات یک ساعت تمرین را تجربه کردند. در هر هفته ۵ روز به حیوانات تمرین داده شد. تا حد امکان سعی می‌شد از شوک گرفتن حیوانات اجتناب گردد.

روش جراحی برای تخریب هیپوکامپ:

جراحی در حیوانات بر اساس روش‌های استاندارد توصیه شده در کتاب جراحی استریوتاکسیک موش‌های صحرایی نگارش شده توسط واتسون و پاکسینوس انجام شد (۱۶). بطور خلاصه، در حیواناتی که تحت جراحی قرار می‌گرفتند روش استاندارد جراحی در مورد آنها بدقت اجراء می‌شد. در گروه‌های شاهد جراحی انجام می‌شد ولی جریان الکتریکی برای تخریب هیپوکامپ مورد استفاده قرار نمی‌گرفت. برای انجام جراحی حیوانات با تزریق کتامین هیدروکلراید (۸۰ mg/kg) و زایلازین (۲۰ mg/kg) بیهوش می‌شدند. پس از اطمینان از کامل شدن بیهوشی در حیوانات و عدم وجود پاسخ به فشار روی دم، جراحی در حیوانات آغاز می‌گشت. حیوانات در فریم دستگاه جراحی استریوتاکسیک (Steolting, USA) قرار می‌گرفتند و بر اساس استانداردهای رایج در جراحی استریوتاکسیک استقرار آنها کنترل می‌شد. ضمن مراعات کلیه موازین اخلاقی و محافظت از ارگان‌های تحت خطر همانند چشم‌ها، مقدار کمی ترکیب مخلوط لیدوکائین و اپی‌نفرین (لیدونالین) به زیر پوست ناحیه سطح سر تزریق می‌شد تا برش‌های محل جراحی موجب بروز درد و خونریزی در محل جراحی نگردد. پس از حصول از تأمین شرایط مناسب جراحی، برشی با قیچی جراحی در پوست ناحیه مجمله ایجاد شده و پوست به طرفین کشیده شده و تثبیت

می‌گردید. بافت‌های زیرجلدی بدقت با کشیده شدن از استخوان جدا می‌گشت تا ضمن حذف حداقل خونریزی سطح استخوان مجمله آشکار گردد. پس از شستشوی سطح استخوان مختصات شاخص‌های جراحی استریوتاکسیک شامل نقطه برگما (bregma)، لامبدا (lambda)، و اینتراورال (interaural) محاسبه می‌شد. بر حسب شاخص موجود در اطلس جراحی استریوتاکسیک پاکسینوس، نقطه ورود به هیپوکامپ در هر دو طرف خط وسط محاسبه می‌گردید. در این تحقیق اثر تخریب ناحیه CA3 (Cornus Amonus 3) هیپوکامپ مورد بررسی قرار گرفته است. بر حسب مختصات اطلس برای موش‌های صحرایی ویستار با وزن حدود ۲۹۰ گرم این مشخصات عبارتند از: فاصله از برگما به سمت عقب یا (Antero-posterior) AP = 2.76 mm، فاصله از خط میانی یا (Medio-Lateral) ML = 2.8mm، و فاصله از سطح مجمله تراز شده یا (Dorso-Ventral) DV = 3.8 mm می‌باشد. هر موش ابتدا وزن شده و سپس بر حسب فاصله برگما-اینتراورال و نیز دورسو-ونترال استاندارد اطلس تناسب مورد نظر محاسبه و مقادیر مورد نیاز برای دسترسی نوک الکترو تخریب به ناحیه CA3 هیپوکامپ محاسبه می‌شد.

الکترو تخریب ناحیه CA3 هیپوکامپ از جنس تنگستن و بصورت دو رشته‌ای تندیده به هم بوده که از قبل آماده شده و قبل از ورود به ناحیه مورد نظر استریل می‌گردید. الکترو تخریب در ناحیه نگهدارنده دستگاه استریوتاکسیک بصورت محکم مستقر می‌شد. الکترو تخریب از طریق دو سیم کم مقاومت از جنس نقره به دستگاه مولد تخریب (lesion maker) (Steolting, USA) وصل می‌گردید. لیژن‌میکر بطور دقیق میزان ۲۰ میلی آمپر جریان مستقیم به نوک الکترو تخریب می‌کرد. جریان به مدت ۲۰ ثانیه در ناحیه CA3 هیپوکامپ وارد می‌شد تا میزان تخریب مؤثر و در عین حال به بخش‌های خارج از هیپوکامپ منتشر نگردد. الکترو تخریب با سرعت یک میلی‌متر در دقیقه بطرف ناحیه تخریب هدایت می‌شد. پس از رسیدن نوک الکترو تخریب به موضوع مورد نظر، به مدت ۵ دقیقه در همان حال ثابت نگهداشته می‌شد تا اثر compression-decompression بر طرف گردد. پس از وارد کردن جریان تخریبی، الکترو تخریب به مدت یک دقیقه دیگر و بصورت غیرفعال در همان ناحیه باقی مانده و بتدریج با سرعت ۱ میلی‌متر در دقیقه از مغز خارج می‌گشت. بر روی منفذ استخوان مجمله چسب بیولوژیک ریخته می‌شد و سپس با ضدعفونی شدن کامل محل و پوست و با رعایت موازین ضدعفونی، پوست دو طرف در قسمت وسط مجمله بهم بخیه می‌شد. تلاش می‌شد تا محل برش در روی پوست حداقل بوده و با ۶ تا ۸ بخیه با نخ ۶ صفر محل بقیه بسته می‌شد. مجدداً در روی محل بخیه‌ها ضمن پاشیدن پودر آنتی‌بیوتیک با استفاده از بتادین

اطراف محل برش ضلعوفنی شده و حیوان بعد از رکاوری به یک قفس منفرد منتقل شده و پس بطور مرتب از سالم ماندن حیوان گزارش تهیه می‌شد. بعد از سه روز حیوانات برای ورود به دوره یادگیری آماده می‌شدند.

گروه‌های ورزشی که نیاز به جراحی و تخریب داشتند بعد از گذشت ۱۲ هفته تمرین، جراحی و تخریب شدند و بعد از یک هفته در آزمون یادگیری شرکت داده شدند و گروه‌های سالم، جراحی و تخریب بدون تمرین نیز بعد از گذشت ۱۲ هفته استراحت و یک هفته بعد از جراح و تخریب، در آزمون یادگیری شرکت داده شده و آزمون یادگیری با استفاده از دستگاه شاتل باکس انجام گرفت.

– نحوه ارزیابی یادگیری بر اساس احتراز فعال (active avoidance)

روش‌های زیادی در طول زمان برای مطالعه یادگیری در انسان و حیوانات ابداع شده است. این روش‌ها بر اساس نوع فرآیند یادگیری مورد مطالعه و سایر شاخص‌ها با هم تفاوت دارند. بخشی از مطالعات انسانی و حیوانی در یادگیری به تثبیت یادگیری (Reinstatement of learning) تمرکز دارد. این عبارت در ادبیات یادگیری و حافظه به طرح عملکردی تجربی (experimental operation designed) نسبت داده می‌شود که توانایی تسهیل بازخوانی (retrieval) یا واکنش حافظه غیرفعال را داشته باشد، اطلاق می‌گردد. روش‌های این مطالعات متعدد بوده و جایگاه مناسبی در مطالعات حافظه و یادگیری پیدا کرده‌اند (۱۷). مدل‌های مبتنی بر هم دوره‌ایی یا همزمانی (Contemporary models) در این نوع مطالعات مرتبط با یادگیری کوتاه و بلند مدت بوده و بصورت فعال یا غیرفعال موجب تقویت یادگیری می‌گردند. یادگیری در اغلب موارد با متدهای مذکور بصورت حافظه کاری (working memory) بوده و بازیابی آنها موجب بروز حافظه طولانی مدت خواهد شد (۱۸).

در نوع یادگیری شرطی (conditioning learning) یک عامل شرطی و عامل غیرشرطی برای یادگیری استفاده شده و یادگیری جفت‌شدگی آنها مبنای ارزیابی یادگیری قرار می‌گیرد. در احتراز شرطی یادگیری حیوان بر اساس یک عامل اجباری موجب فعال شدن و بر اساس عامل غیراجباری موجب غیرفعال تلقی شدن آن می‌گردد. یکی از رایج‌ترین روش‌ها برای مطالعه یادگیری مکانی استفاده از فضای تاریک و روش جدا شده با یک دیواره است که آنرا shuttle box می‌نامند. برای آزمون یادگیری از دستگاه شاتل باکس (برج صنعت، تهران، ایران) استفاده شد. نحوه یادگیری احترازی بصورت فعال بود. در این حالت از یک شوک الکتریکی که توسط میله‌های تعبیه شده در قسمت تاریک به عنوان عامل اجباری برای تحریک حیوان استفاده می‌شود، بهره برداری گردید. بطور خلاصه این دستگاه دارای دو قسمت بوده که یکی از آنها تاریک و دیگری

روشن می‌باشد. این قسمت‌ها که معمولاً اندازه مساوی دارند توسط در گیوتینی از هم جدا می‌گردند. کف این قسمت‌ها از میله‌های استیل ضدزنگ بوده و امکان تزریق جریان تحریکی وجود دارد. در قسمت تاریک که معمولاً حیوان دوست دارد در آنجا حضور داشته باشد، معمولاً یک لامپ یا یک بلندگو مستقر است. روشن شدن لامپ یا صدای تولید شده توسط بلندگو به عنوان عامل شرطی محسوب می‌شود که حیوان بتدریج یاد می‌گیرد که بین روشن شدن چراغ یا تولید شدن صوت و بروز شوک رابطه وجود دارد. در این تحقیق از وجود لامپ برای ایجاد محرک شرطی استفاده شد. وقتی این لامپ روشن گردید ۱۰ ثانیه بعد از روش شدن آن شوک الکتریکی (1 mA) به کف پاهای حیوان وارد می‌گردد. حیوانات بتدریج یاد می‌گیرند که پس از روش شدن لامپ برای احتراز از گرفتن شوک از قسمت تاریک خارج و به قسمت روشن وارد شوند. این تست در هر روز شامل ۳ نوبت (session) با فاصله حداقل ۳ ساعت برای حیوانات پیاده شد. هر نوبت شامل ۵ آزمون یا تریال (trial) بود که با قرار گرفتن حیوان در شاتل باکس و طی شدن دوره سازش اجرا می‌شد. فاصله هر آزمون با قبل و بعد خودش ۵ دقیقه بود. در هر بار به حیوان اجازه داده می‌شد که به مدت ۱ دقیقه در باکس تاریک قرار داشته باشد. میزان تأخیر در خروج و تعداد شوک‌های دریافتی در حیوانات ثبت شد. وقتی حیوان یاد گرفت که بین روشن شدن چراغ و گرفتن شوک ارتباط وجود دارد بلافاصله بعد از روشن شدن چراغ و قبل از بروز شوک از قسمت تاریک خارج می‌شد. این یادگیری در حیوانات سالم در طی چند روز اول رخ می‌دهد. معمولاً حیوانات بلافاصله بعد از روشن شدن چراغ از باکس تاریک خارج شده و در ناحیه باکس روشن قرار می‌گیرند. حیوانات سالم بعد از یادگیری دچار شوک گرفتگی نمی‌شوند. تعداد روزهای رسیدن به یادگیری، تعداد شوک‌های کل که حیوان تحمل می‌کند، زمان بین روشن شدن چراغ و گرفتن شوک به عنوان زمان تأخیر ثبت شد. فاصله زمانی بین باز شدن در گیوتینی و روشن شدن چراغ نیز ثبت می‌شد. کل روزهای آزمون در این تحقیق شامل حداکثر تا ده روز بود. در این حالت کل آزمایش شامل ۳۰ دوره و چون هر دوره شامل ۵ آموزش بوده بنابراین هر حیوان ۱۵۰ تریال یا آزمون را طی می‌کرد (۱۹، ۲۰).

شاخص‌های مورد ارزیابی در Task Analysis:

– شاخص تعداد حیوانات با یادگیری شرطی اجتنابی در

بازه‌های زمانی

در شاتل باکس فضای تاریک پس از عادت دادن حیوان به استقرار در این فضا به عنوان مکان ترجیحی تلقی شده و رفتار به عنوان ترجیح مکانی موجب تمایل حیوان با ماندگاری در ناحیه مذکور می‌گردد. از زمانی که چراغ روشن می‌گردد تا زمان شروع

از جمله موارد قابل ارزیابی در این تحقیق تعداد متوسط روزهای مورد نیاز برای یادگیری اجتناب از دریافت شوک می‌باشد. در هر گروه تعداد روز مورد نیاز برای یادگیری از دریافت شوک الکتریکی در هر حیوان محاسبه می‌شد. متوسط تعداد روز در بین حیوانات در هر گروه به عنوان مبنای مقایسه مورد استفاده قرار گرفته است.

- تعجیل در خروج (زمان باز شدن بین در گیوتینی و روشن شدن چراغ)

یکی از موارد یادگیری مهم در شاتل باکس یادگیری زمان بین باز شدن در و عامل محرک شرطی است که در این تحقیق روش شدن چراغ بود. حیوانات بندریچ یاد می‌گیرند که بین باز شدن در و سپس وارد شدن تحریک رابطه وجود دارد. در واقع وقتی حیوانات به سطح یادگیری مناسبی رسیدند این پدیده رخ می‌دهد. در این تحقیق بین زمان باز شدن در گیوتینی و روشن شدن چراغ ۳ ثانیه زمان وقفه وجود داشت. خروج یا عدم خروج حیوانات در این دوره مورد مشاهده قرار می‌گرفت. در این تحقیق تعداد حیوانات خارج شده در زمان بین باز شدن در گیوتینی و روشن شدن چراغ با استفاده از آزمون آماری crosstab آنالیز شده است.

آزمون‌های آماری:

در این تحقیق آزمون‌های آماری پس از ارزیابی پراکندگی داده‌ها مشخص و استفاده شده است. از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف برای ارزیابی پراکندگی داده‌ها استفاده گردید. برای آماره‌های تعداد موش در هر گروه از نظر یادگیری آماری در این تحقیق برای ارزیابی آماری متغیرها یا داده‌های کیفی و یا ماهیت غیرپارامتریک از آزمون آماری جدول متقاطع (crosstab) استفاده شده است. از آزمون آماری Two-way ANOVA برای ارزیابی تأثیر تمرینات بدنی و تخریب هیپوکامپ استفاده شده است. از آزمون آماری تعقیبی توکی (Tukey's post hoc test) برای ارزیابی تفاوت‌های بین گروه بصورت t -test استفاده گردید. داده بصورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ نشان داده شده‌اند. مقدار حداقل معنی‌داری با سطح $p < 0.05$ در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

در این تحقیق همچنانکه در بخش قبلی بیان شد چند شاخص برای ارزیابی شناختی یادگیری مورد استفاده قرار گرفته است. نتایج مطالعات در این قسمت بصورت منفک آورده شده است.

- شاخص تعداد حیوانات با یادگیری شرطی اجتنابی در

بازه‌های زمانی:

همچنانکه بیان شد در بین گروه‌های کنترل (با و بدون تمرین) و شاهد (با و بدون تمرین) و نیز گروه‌های با تخریب هیپوکامپ بصورت با تمرین و بدون تمرین جدول متقاطع تشکیل شد و با سطح

شوک به پای حیوان ۱۰ ثانیه فرصت وجود دارد که حیوان از قسمت تاریک خارج گشته تا شوک نگیرد. حیوانات هرچه سریع‌تر یاد بگیرند در زمان کوتاه‌تری از قفس پس از روشن شدن چراغ خارج می‌گردند. این شاخص ممکن است در یک گروه از حیوانات به گروه حیوانی دیگر فرق کند ولی در یک گروه تعداد حیوانات و نیز زمان بصورت نما یا میانه زمان خروج می‌تواند شاخص مناسبی باشد. این شاخص با استفاده از جدول متقاطع (crosstab) از طریق آزمون مربع کای (square) یا خی دو قابل ارزیابی و آنالیز می‌باشد. در این تحقیق با استفاده از جدول متقاطع که در آن یک محور دو خانه‌ای شامل تخریب و عدم تخریب، تمرین یا عدم تمرین و محور دیگر شامل سه زمان شامل ۳ ثانیه اول، ۳ ثانیه دوم و ۴ ثانیه سوم از تمرین بود.

برای سنجش توان یادگیری در حیوانات معمولاً از سطح یادگیری استفاده می‌کنند. دو فاکتور پاسخ به محرک شرطی و غیرشرطی در اینحالت موجب پدیدار شدن تئوری دو عاملی برای سنجش فعالیت شده است. برای بسیاری از موارد رسیدن به ۶۵ درصد پاسخ به عنوان عامل موفقیت و پیامد مناسب بوده و به همین جهت در هر مطالعه مشابه موفقیت ۶۵ درصدی مبنای خوبی برای قضاوت می‌باشد. در این مطالعه در صورتی که حیوانات بتوانند ۶/۵ ثانیه از زمان بین محرک شرطی و غیرشرطی را جفت کرده و ارتباط آنها را یاد گرفته و بتوانند در زمان کوتاه‌تر از آن از قسمت تاریک خارج شوند به یادگیری رسیده‌اند (۲۱).

- تعداد ترایال مورد نیاز برای یادگیری اجتناب از دریافت

شوک

در فرآیند یادگیری انسانی و حیوان رسیدن یادگیری به سطح خاص نیازمند طی دوره‌های آزمون می‌باشد. تعداد این دوره‌ها می‌تواند به عنوان ارزیابی انگیزشی عاطفی می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. علت این نوع سنجش کیفی بودن یادگیری بجای کمی بودن دقیق آن می‌باشد که لازم است برای ارزیابی مناسب‌تر از ارزیابی کمی استفاده کرد. (۲۲). در این تحقیق گروه یادگیری گروه کنترل بدون تمرین هم برای کشف اثر تمرین در همه گروه و نیز اثر تخریب هیپوکامپ به عنوان مینا استفاده شده است. یادگیری حیوانات گروه‌های دیگر با تراز گروه مذکور مورد ارزیابی قرار گرفته است. حیوانات در عرض ۱۰ روز یادگیری هر روز سه نوبت و هر نوبت ۵ دوره آموزشی را طی می‌کردند و به این ترتیب هر حیوان می‌توانست حداکثر ۱۵۰ دوره آموزشی داشته باشد. حیوانات در دوره‌های متفاوت به یادگیری می‌رسند و مقایسه دوره یادگیری متوسط در گروه‌های مختلف می‌تواند شاخص ارزیابی خوبی از یادگیری باشد.

- تعداد روزهای مورد نیاز برای یادگیری اجتناب از

دریافت شوک

و ۴ ثانیه آخر از ۱۰ ثانیه زمان صرف شده برای هر آزمون در نظر گرفته شده و در هر گروه حیواناتی که در طبقه زمانی خاص به مرحله یادگیری رسیدند مشخص شده است.

معنی داری $p < 0.05$ آنالیز crosstab به عنوان آزمون آماری ناپارامتری انجام شد. نتایج در جدول متقاطع شماره ۱ آورده شده است. در این جدول ۳ طبقه زمانی شامل ۳ ثانیه اول، ۳ ثانیه دوم

جدول (۱): جدول متقاطع تعداد موش‌های صحرایی در هر گروه در زمان طبقه بندی شده مراحل آزمون یادگیری حیوانات

گروه تعداد موش در	کنترل بدون تمرین	کنترل با تمرین ×	بدون تخریب بدون تمرین #×	بدون تخریب با تمرین #×	با تخریب بدون تمرین ## ××	با تخریب با تمرین ##
۳ ثانیه اول	۴	۵	۳	۴	۱	۲
۳ ثانیه دوم	۱	۰	۲	۱	۱	۲
۴ ثانیه سوم	۰	۰	۰	۰	۳	۱

$p < 0.05$ * و $p < 0.01$ ** نسبت به گروه کنترل بدون تمرین، $p < 0.05$ # و $p < 0.01$ ## نسبت به گروه کنترل با تمرین. داده‌ها با استفاده

از آزمون آماری جدول متقاطع انجام شده است.

تمرین ۳ رأس موش در طیف زمانی ۴ ثانیه نهایی و ۱ رأس موش در بازه زمانی ۳ ثانیه دوم توانایی یادگیری را پیدا کرده و تنها یک رأس موش توانایی بهتری را نشان داد. در گروه با تخریب با تمرین حیوانات تا حدودی به توانایی یادگیری بهتر نزدیک‌تر شده و تنها یک موش در طیف سوم و ۲ موش در طیف دوم و ۲ موش در طیف اول همزمان سازی یادگیری قرار گرفتند.

- تعداد حیوانات برای خروج از قسمت تاریک در زمان

بین باز شدن در گیوتینی و روشن شدن چراغ

همچنانکه بیان شد در بین گروه‌های کنترل (با و بدون تمرین) و شاهد (با یا بدون تمرین) و نیز گروه‌های با تخریب هیپوکامپ بصورت با تمرین و بدون تمرین جدول متقاطع در خصوص تعداد حیوانات خارج شده قبل از روشن شدن چراغ تشکیل و آنالیز انجام شد. آنالیز با آزمون crosstab به عنوان آزمون آماری ناپارامتری با سطح معنی داری $p < 0.05$ انجام شد. نتایج در جدول متقاطع شماره ۲ آورده شده است. در این جدول ۱ ردیف شامل تعداد حیوانات خارج شده در زمان ۳ ثانیه قبل از روشن شدن چراغ بعد از رسیدن به سطح یادگیری احتساب از دریافت شوک بوده و گروه‌ها بصورت ستون قرار دارند.

همچنانکه در جدول شماره ۱ آورده شده است. مقایسه آماری تعداد موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد که در گروه کنترل بدون تمرین یادگیری حیوانات (۴ حیوان) عمدتاً در زمان دوره‌های آزمون ۳ ثانیه اول بروز می‌کند. تنها یک حیوان در دوره آزمون ۳ ثانیه دوم به یادگیری می‌رسد. در گروه حیوانات کنترل با تمرین همه حیوانات در ۳ ثانیه اول توانایی یادگیری برای اجتناب از دریافت شوک را نشان می‌دهند. آنالیز آماری با استفاده از آزمون Cross tabulation نشان داد که از نظر تعداد آزمودنی در هر طیف تفاوت آماری بین گروه‌های مختلف وجود دارد. در گروه کنترل با تمرین و بدون تمرین حیوانات در طی ۳ ثانیه اول توانستند به سطح یادگیری مناسب دسترسی پیدا کرده و براحتی از قسمت تاریک خارج و شوک دریافت نکنند. این در حالی است که یکی از حیوانات در گروه کنترل بدون تمرین در بازه زمانی ۳ ثانیه دوم به این سطح از یادگیری دسترسی پیدا کرده است. در حالیکه در گروه‌های شاهد یا گروه‌های بدون تخریب هیپوکامپ با تفاوت جزئی حیوانات در بازه‌های زمانی بیشتر شده‌ای توانایی یادگیری را پیدا کرده‌اند. در گروه بدون تخریب و با تمرین یادگیری به سطح گروه کنترل بدون تمرین برگشت نموده است. در گروه با تخریب بدون

جدول (۲): جدول متقاطع تعداد موش‌های صحرایی خارج شده در هر گروه در ۳ ثانیه بعد از باز شدن در گیوتینی و قبل از روشن شدن

چراغ

گروه تعداد موش خارج شده	کنترل بدون تمرین	کنترل با تمرین	بدون تخریب بدون تمرین ×	بدون تخریب با تمرین	با تخریب بدون تمرین ×××	با تخریب با تمرین ××
تعداد موش	۵	۵	۴	۵	۱	۳

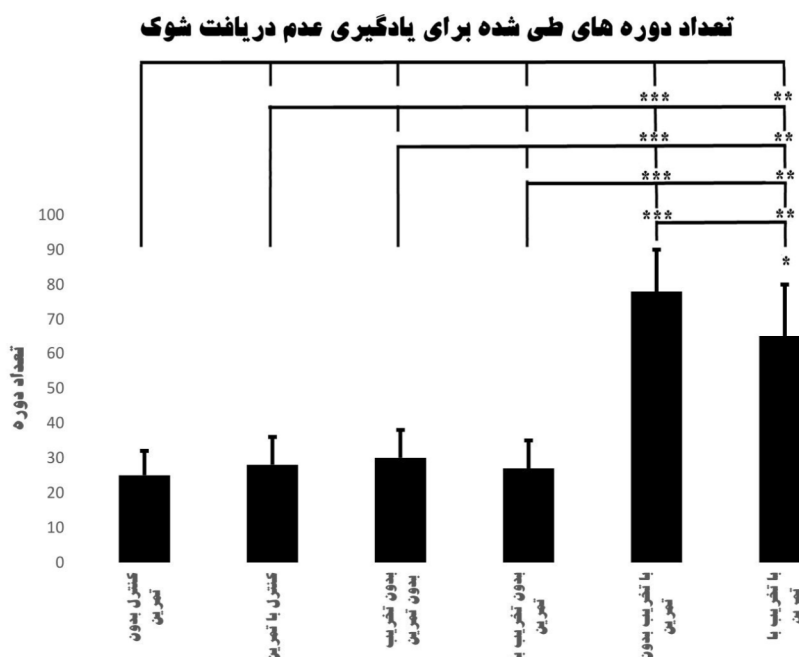
$p < 0.05$ * و $p < 0.01$ ** نسبت به گروه کنترل داده‌ها با استفاده از آزمون آماری جدول متقاطع انجام شده است.

نمی‌کردند شمارش گردید. شکل ۱ نشان‌دهنده تفاوت گروه‌های حیوانی در تعداد ترايال‌های با عدم دریافت شوک از ۱۵۰ ترايال اجراء شده در گروه حیوانی می‌باشد. آزمون آماری با Two-way repeated measures ANOVA و تست تعقیبی توکی نشان داد که در بین گروه‌های کنترل با و بدون تمرین و گروه‌های بدون تخریب با و بدون تمرین اگرچه تغییراتی وجود دارد ولی تفاوت آنها از نظر آماری معنی‌دار نبوده ولی در گروه‌های با تخریب با و بدون تمرین تعداد ترايال‌های صرف شده در حیوانات بطور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل می‌باشد. البته با توجه به شکل و آنالیز آماری در گروه با تخریب و با تمرین تعداد ترايال‌های صرف شده در حیوان بطور معنی‌داری نسبت به گروه با تخریب و بدون تمرین کاهش داشته است.

همچنانکه در جدول شماره ۲ آورده شده است مقایسه آماری تعداد موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد که در گروه کنترل بدون تمرین و با تمرین حیوانات بعد از رسیدن به یادگیری مناسب توانستند در ۳ ثانیه ذکر شده از قسمت تاریک خارج شوند ولی در گروه‌های بعدی تعداد حیوانات خارج شده کمتر شده و فقط در گروه شاهد بدون تخریب و با تمرین این تعداد به اندازه گروه‌های کنترل در آمد. در گروه‌های با تخریب تعداد موش‌های خارج شده بشدت کاهش نشان می‌دهند. از آنالیز آماری Crosstab استفاده شده است.

تعداد دوره‌های آزمون صرف شده در گروه‌های مختلف

در گروه‌های حیوانی میزان ترايال یا دوره طی شده برای یادگیری ارزش ارزیابی مناسبی دارد. در این تحقیق تعداد ترايال‌هایی که حیوانات شوک دریافت می‌کردند یا دریافت



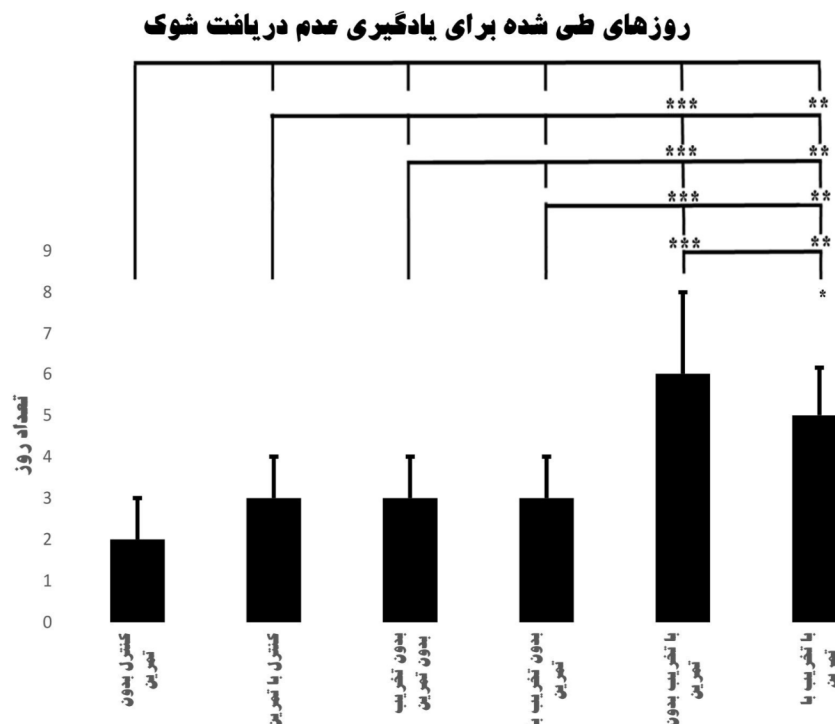
شکل (۱): نمودار تعداد دوره‌ها یا ترايال‌های آموزش یادگیری در شاتل باکس در حیوانات گروه‌های مختلف. در گروه‌های کنترل و بدون تخریب تغییرات به اندازه‌ای نیست که از نظر آماری معنی‌دار باشد. در گروه با تخریب و بدون تمرین میزان مورد نیاز دوره بسیار بیشتر از گروه‌های کنترل و بدون تخریب بوده و تفاوت آنها از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد. در بین گروه‌های با تخریب میزان ترايال‌های مورد نیاز بطور معنی‌داری افزایش یافته است ولی در گروه با تخریب و با تمرین تعداد ترايال‌های مورد نیاز بطور معنی‌داری کمتر از گروه با تخریب بدون تمرین می‌باشد. مقایسه آماری با استفاده از آزمون Two-way repeated measures ANOVA و تست تعقیبی توکی صورت گرفته است. (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

روزهای یادگیری نسبت به گروه کنترل

موش‌های گروه کنترل سالم تعداد متوسط دوره‌های آموزشی برای یادگیری را طی کرده و مبنای مقایسه شدند. از نظر روزهایی که طی شد تا حیوانات به سطح یادگیری (عدم دریافت شوک)

برسند در شکل ۲ آورده شده است. روزهای مورد نیاز برای گروه‌ها برای اجتناب از دریافت شوک نشان می‌دهد که در گروه با تخریب هیپوکامپ ولی با تمرین اگرچه تعداد روزهای صرف شده برای رسیدن به یادگیری عدم دریافت شوک بیشتر از گروه کنترل

می‌باشد ولی نسبت به گروه با تخریب هیپوکامپ ولی بدون تمرین بطور معنی‌داری کمتر می‌باشد.



شکل (۲): نمودار تعداد روزهای طی شده در آموزش یادگیری در شاتل باکس در حیوانات گروه‌های مختلف. در گروه‌های کنترل و بدون تخریب تغییرات به اندازه‌ای نیست که از نظر آماری معنی‌دار باشد. در گروه با تخریب و بدون تمرین میزان روز مورد نیاز بسیار بیشتر از گروه‌های کنترل و بدون تخریب بوده و تفاوت آنها از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد. در بین گروه‌های با تخریب روزهای طی شده برای رسیدن به آموزش اجتناب از دریافت شوک بطور معنی‌داری افزایش یافته است ولی در گروه با تخریب و با تمرین تعداد روزهای طی شده مورد نیاز بطور معنی‌داری کمتر از گروه با تخریب بدون تمرین می‌باشد. مقایسه آماری با استفاده از آزمون Two-way repeated measures ANOVA و تست تعقیبی توکی صورت گرفته است. ($p < 0.05$ ، $p < 0.01$ ، $p < 0.001$).

بحث و نتیجه‌گیری

همچنانکه در بخش نتایج بیان شد تمرینات بدنی با شدت متوسط در حیوانات قادر است اثرات تخریب یادگیری و حافظه ناشی از تخریب دو طرفه هیپوکامپ را کاهش دهد. موش‌های تمرین دیده با تخریب هیپوکامپ در این پژوهش قادر بودند هم از نظر تعداد دوره‌های مورد نیاز و هم از نظر روزهای صرف شده برای رسیدن به سطح یادگیری که مانع از دریافت شوک گردد نسبت به گروه با تخریب هیپوکامپ و بدون تمرین تعداد دوره و روز کمتری را طی نمایند. این امر بیانگر اثر بازدارندگی ورزش در توسعه اثرات تخریب هیپوکامپ روی یادگیری می‌باشد. همچنین تمرینات بدنی در گروه کنترل با تمرین توانایی پاسخ بهتر در یادگیری را ایجاد نموده است.

تمرین توانست خروج حیوانات در زمان باز شدن در گیوتینی و روشن شدن چراغ را نیز بهبود بخشد. بررسی اثرات تمرینات بدنی با شدت‌های متفاوت روی حافظه و یادگیری و نیز اثرات محافظتی تمرینات بدنی در سنوات اخیر مورد توجه محققان و سیاست‌گذاران نظام سلامت قرار گرفته است. تغییر الگو یا استیل زندگی مردم به عنوان یکی از ابعاد جدید سلامتی انسان مورد توجه سیاست‌گذاران نظام سلامت قرار گرفته است. اگرچه عبارات فراموشی (forgetting) و تخریب حافظه (Amnesia) در روانشناسی و علوم اجتماعی تعاریف متفاوتی دارند ولی بیشتر بجای هم بکار می‌روند و در نگاه کلی عبارت از بیاد نیاوردن یادگرفته قبلی و یا عدم توانایی یادگیری جدید می‌باشد (۲۳).

پیامدهای شناختی ناشی از دمانس مغزی بیشتر تأثیر خواهند داشت که بصورت مستمر و با شدت متوسط انجام شوند. مطالعات متعدد این موضوع را مورد تأکید قرار داده‌اند (۲۸-۳۰).

موضوع اثرات تمرینات منظم ورزشی و بهبودی فرآیندهای شناختی بویژه در بیماران آلزایمر در سال‌های اخیر با توجه به دقیق شدن گزارشات توانسته نکات بهتری را مشخص کند. مطالعه رولاند (Rolland) و همکاران نشان داده بود که تمرینات بدنی تأثیر خیلی زیادی در فعالیت روزانه بیماران آلزایمری ندارد. در واقع مطالعه نامبردگان در خصوص ورزش بدنبال کشف این حقیقت بوده است که فعالیت‌های روزانه بیماران می‌تواند با تمرین بهبود یابد یا نه؟ اگر چه این بهبودی متکی به انجام شخصی آن توسط افراد شرکت کننده بوده ولی تغییر اندکی در فعالیت روزانه بیماران داشته است. این گروه از بیماران در طی ۱۲ هفته برنامه فعالیت ورزشی تغییری در فرآیندهای شناختی نشان ندادند (۳۱). از نقدهایی که به این مطالعه وارد می‌باشد این است که این مطالعه در گروه محدودی از بیماران و بدون کنترل دقیق روی انجام تمرینات بدنی انجام شده و به این دلیل تأثیر تمرینات بدنی روی کارکردهای شناختی قابل رصد نبوده است. همچنین انجام دقیق فعالیت‌های روزانه بازتابی از عملکرد شناختی بویژه در خصوص حافظه و یادگیری تلقی نمی‌گردد. در این راستا مطالعه Winchester و همکاران نشان داد که در مجموعه بیشتر از بیماران وارد مطالعه شده بصورت زن و مرد علت شکست برخی برنامه‌های تمرینی در تغییر کیفیت زندگی بیماران عدم مشارکت و همراهی مناسب آنها در اجرای تمرینات داده شده است. در صورتیکه کنترل کننده فعالیت فیزیکی مراقبت نمایند و میزان فعالیت فیزیکی منظم بصورت دقیق کنترل گردد، در این صورت مشخص می‌گردد که انجام فعالیت‌های فیزیکی منظم در بیماران آلزایمری می‌تواند سهم خوبی در بهبود عوارض شناختی بیماران داشته باشد. در تحقیق حاضر این موضوع مورد اشاره قرار گرفته است که انجام دقیق تمرینات و نیز کنترل منظم بودن و علاقمندی بیماران در انجام آنها می‌تواند عامل موثری در تأثیر گذاری تمرینات بدنی در جلوگیری از بروز و شیوع عوارض ناشی از دمانس باشد (۳۲). در این خصوص البته لازم است نسبت به نوع، شدت، مدت، و برخی از مولفه‌های تمرینات بدنی بیشتر دقت داشته و در انتخاب آنها الزاماتی رعایت تا بتواند به عنوان عامل مؤثر موجب بهبود پیامدهای مورد نظر در بیماران گردد. آزمودنی‌های انسانی همانند مطالعات حیوانی نیستند که بتوانند همگنی مناسب و دقیقی در بین آنها ایجاد نمود و قدرت مطالعه را افزایش داد. همچنین بسیاری از عوامل اجتماعی، فرهنگی، باورهای فردی، حاکمیت‌های اجتماعی و نظایر آنها سهم بسیار بیشتری در کنترل الگوهای اجراء شده تمرینات بدنی در جوامع دارند. بنابراین لازم است ضمن تدوین

اختلالات حافظه و یادگیری در بیماری‌های دمانسی از مهمترین عوارض این بیماری‌ها می‌باشد. این اختلالات تقریباً در همه بیماری‌های دمانسی بصورت مشترک ولی با شدت‌های مختلف موجب بروز مشکلات متعددی برای بیماران و اطرافیان می‌گردد. اختلالات حافظه‌های روبجلو (anterograde memory)، حافظه قبلی (retrograde memory)، و حافظه آینده نگر (prospective memory) با مولفه‌های مختلف گاهی بیانگر نوع بیماری و ناحیه درگیر در بیماری‌های نورولوژیک و دمانس می‌باشد. علاوه بر آنها در حافظه ۳ فرآیند اصلی شامل کد کردن (encoding)، ذخیره (storing)، و بازخوانی (retrieving) مراحل اصلی و مهمی می‌باشند که اختلالات این فرآیندها معمولاً موجب بروز عوارض پیچیده‌تری می‌گردند (۲۴). در طی سال‌های اخیر با پیشرفت علوم تصویربرداری مغز، دانشمندان توانستند نشان دهند که در بسیاری از فرآیندهای حافظه و یادگیری در انسان برخی از بخش‌های مغز اهمیت بیشتری داشته و نیز علایم بوجود آمده در بیماری دمانسی می‌تواند نشان دهنده تخریب منفک در بخشی از این سیستم باشد. با استفاده از این تکنیک‌ها مشخص شده است که هیپوکامپ، لوب تمپورال میانی (medial temporal area) یا MTL و بخش‌هایی از کورتکس مغز، و تالاموس ساختارهای مرتبط به هم بوده و تخریب آنها موجب بروز عوارض شدید در یادگیری و حافظه می‌گردد (۲۵، ۲۶).

همچنانکه در نتایج این مطالعه مشخص شد تمرینات بدنی توانسته بودند از پیامد ناگوار تخریب نورون‌های هیپوکامپ در کاهش توان یادگیری را بطور معنی‌داری کاهش دهند. این کاهش موید این موضوع است که تمرینات بدنی احتمالاً با ایجاد تغییراتی در نورون‌ها و نیز حذف برخی عوامل قادر هستند عملکرد سیستم عصبی در محافظت از تأثیر تخریب را کاهش دهند. این موضوع در برخی بیماری‌ها موجب شده است که عوامل غیردارویی همانند تمرینات بدنی در ترمیم و یا جلوگیری از بروز و شیوع عوارض و پیامدهای بیماری به عنوان روش‌های جدید درمانی مورد نظر قرار گرفته و به عنوان فاکتورهای بسیار مهمتر از درمان‌های دارویی مورد توجه قرار گیرند. یکی از واضح‌ترین موارد استفاده از تمرینات بدنی برای جلوگیری از بروز و شیوع عوارض ناشی از بیماری آلزایمر می‌باشد. فعالیت فیزیکی بطور شاخص می‌تواند از تحلیل توانایی جسمانی و ذهنی در این بیماران جلوگیری کند. مشخص شده است که تمرینات و فعالیت‌های ورزشی روزانه بطور معنی‌داری استعداد بروز و شیوع عوارض بیماری آلزایمر و ترمیم کیفیت زندگی این بیماران را موجب می‌گردد. نکته جالب توجه در برخی مطالعات تأکید بر تمرینات بدنی با شدت متوسط در ایجاد محافظت‌های ناشی از تمرینات بدنی می‌باشد (۲۷). در واقع تمرینات بدنی زمانی در جلوگیری از تخریب

مطالعات دقیق‌تر در انسان، با مطالعات حیوانی بتوان به اهداف تاثیرگذاری تمرینات بدنی و پیامدهای بیماری‌های با درگیری‌های شناختی نزدیک‌تر شد (۳۳).

بر اساس برخی مقالات مروری مشابه در جوامع صنعتی رویکرد دیگری به عنوان رویکرد بازتوانی حافظه (Memory Rehabilitation) برای بیماران تدوین و اتخاذ شده است. در حال حاضر بیشتر این استراتژی‌ها بر مداخلاتی استوار است که نوعی آموزش در بیماران و افزایش تاثیرگذاری آموزشی در آنها دنبال می‌کند. البته از جنبه‌های عملی اجراء پروتکل‌های استراتژیک در هر فرد یا گروه نیازمند توجه به عواملی است که می‌تواند در برخی موارد پراکندگی آیتیم‌های جمعیتی کار اجراء را مشکل می‌سازد.

آسیب‌های هیپوکامپ در انسان موجب بروز عوارض در یادگیری و حافظه می‌گردد. این عوارض مشابه عوارضی است که در بیماران آلزایمری بوده و نشان‌دهنده نوعی اشتراک در ساختارهای موجب بروز و شیوع اختلالات یادگیری و حافظه می‌گردد. شاید در طی دهه‌های گذشته به دلیل عدم وجود آزمایشات واقعیت مجازی امکان آزمایشات دقیق در آسیب‌های هیپوکامپ در انسان و نقش آن در اختلالات یادگیری و حافظه وجود نداشت. نقش هیپوکامپ در یادگیری و حافظه توجه بیشتر به این ساختار قدیمی و مشترک در بین همه مهره داران عالی بویژه پستانداران شده است (۳۴).

شاید سؤال مهم این باشد که آیا تمرینات بدنی و فعالیت‌های فیزیکی می‌توانند موجب کاهش اثرات ناشی از دمانس و یا بیمارهای نورولوژیک باشد؟ مطالعات مداخله ایی در انسان در خصوص اثرات محافظتی تمرینات بدنی در جمعیت مناسبی از گروه‌های همگون شده نشان داده است که تمرینات بدنی توانایی بهبود مشکلات شناختی را در بیماران دچار نارسایی‌های نورولوژیک را دارا می‌باشد. مداخله چهار ساله تمرینات بدنی و غذایی بصورت وابسته به مقدار یا میزان توانست کاهش معنی‌داری در حدود ۸٪ بعد از دو سال در مشکلات شناختی ایجاد کند. این نتایج موید این موضوع است که تمرینات بدنی توانایی جلوگیری از پیشروی عوارض بیماری‌های دمانس را دارا می‌باشد (۳۵). در کارآزمایی محافظتی چند بعدی آلزایمر (Multidomain Alzheimer Preventive Trial) توسط چند مرکز مطالعاتی فرانسه بصورت کارآزمایی تصادفی انجام شده است. این مطالعه سعی کرد توانمندی مکمل‌های با اسیدهای چرب امگا-۳، مداخلات چند بعدی منفک شده، یا ترکیب از هر دو در جلوگیری از کاهش عوارض بررسی کند. در این مطالعه افراد با سن مساوی یا بیشتر از ۷۰ سال، دارای مشکلات حافظه، دارای محدودیت در فعالیت ابزاری در زندگی روزانه، و یا داشتن سرعت حرکت پایین وارد مطالعه شدند. مداخله ۳ ساله چند مرکزی شامل چندین دوره آموزش (آموزش تمرین فیزیکی، آموزش شناختی، و

توصیه‌های تغذیه ایی) بود. از بیماران بطور سالیانه مشاوره‌های محافظتی شخصی داده شده تا دمانس و فاکتورهای خطر مؤثر (فاکتورهای خطر رگی، مشکلات تغذیه ایی، اختلالات حسی، نارسایی‌های خلق و خو، مشکلات راه رفتن) مورد ارزیابی قرار گیرد. فالوآپ ۵ ساله و اندازه‌گیری پیامد مداخلات در طی ۳ سال، عملکرد شناختی با آزمون‌های نوروسایکولوژیک اندازه‌گیری شد. بطور خلاصه نتایج این مطالعات بیانگر اثرات محافظتی و ممانعتی تمرینات بدنی در بروز و شیوع عوارض شناختی همانند حافظه بود (۳۶، ۳۷).

استراتژی‌های مداخلات برای جلوگیری از بروز و شیوع بیماری‌های دمانس در بسیاری از کشورها بطور جدی راه اندازی شده است. محققان اروپایی درگیر در این دسته از کارآزمایی‌ها همانند کارآزمایی‌های MAPT, FINGER, و PreDIVA اخیراً تدوین استاندارد تحت عنوان طرح محافظتی دمانس اروپا (European Dementia Prevention Initiative) یا EDPI را شروع کرده‌اند. این طرح به دنبال همکاری بین المللی برای توسعه و بهبود استراتژی‌های محافظتی علیه بروز و شیوع دمانس می‌باشد (۳۸). اشتراک اطلاعات در ساختار EDPI اجازه خواهد داد تا جنبه‌های مختلف کارآزمایی‌های محافظتی در خصوص دمانس بهبود و تقویت شده و بتوان نتایج بهتر و درعین حال قابل اجراءتر از یافته‌های مطالعات کارآزمایی بالینی انتظار داشت. داده‌هایی که با به اشتراک گذاشتن آن می‌توان پروتکل‌های کارآزمایی بالینی بهتری را تدوین نمود شامل؛ شناسایی دقیق جمعیت، متدهای مختلف توسعه مداخلات (همانند نوع، شدت، دوره زمانی)، و توسعه استانداردهای پیامدهای قابل اندازه‌گیری، ابزارهای مانیتورینگ متغیرهای قابل اندازه‌گیری و تشخیصی برای آسان سازی مداخلات در جمعیت‌ها می‌باشد. این موضوع ضمن ایجاد تحول بزرگ در انجام مطالعات کارآزمایی بالینی و میدانی امکان کمک به طراحی برنامه‌های مداخله‌ای بهتر و مؤثرتر را مقدور خواهد ساخت (۳۸). به نظر می‌رسد تحقیقات مرتبط با محافظت از بروز دمانس و آلزایمر از مطالعات جدی در سال‌های اخیر می‌باشد. اگرچه در مکانیسم دقیق بروز و شیوع آلزایمر و برخی بیماری‌های دمانس هنوز اطلاعات دقیق‌تری مورد نیاز می‌باشد ولی ارزش محافظت از بروز با توجه به یافته‌های مطالعات جدید می‌تواند ارزشمندتر از روندهای درمانی باشد. احتمالاً بتوان برنامه‌های جلوگیری از بروز بیماری‌های دمانس را مؤثر از برنامه‌های درمانی آنها پیش برده و ارزش این روند تحقیقاتی در این است که مدیریت بیماری را به نحو احسن می‌توان انجام داده و روند کنترل بیماری را بهبود بخشید. گزارشات اخیر AHRQ/NIH نشان داده که موفقیت استراتژی‌های محافظت از بروز بیماری‌های دمانس ضمن پیشرو بودن نیازمند افزایش دانش

از تأثیر عوامل درون زاد همانند نوروتروفین ها و سیتوکاین ها روی نورون‌زایی و افزایش توان هیپوکامپ می‌باشد (۴۰). فعالیت‌های فیزیکی از جمله مواردی است که بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. شواهد متقنی وجود دارد که نشان می‌دهد فعالیت فیزیکی و تمرینات بدنی از طریق تغییرات میزان BDNF می‌توانند موجب تقویت مدارات نورونی در یادگیری و یا حفظ حافظه گردد. این یافته‌های موید حضور گسترده BDNF در هیپوکامپ می‌باشد. شکی نیست که هیپوکامپ در یادگیری و نیز شکل‌گیری انواع حافظه سهم بسیار زیادی داشته و همراه با برخی قسمت‌های سیستم عصبی موجب تقویت شبکه از سیستم عصبی در تشدید و تقویت یادگیری و حافظه می‌گردد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که تغییرات نوروشیمی همانند افزایش تولید و یا تولید مجدد BDNF در هیپوکامپ موجب تقویت یادگیری و حافظه می‌گردد. مطالعه Albeck و همکاران نشان داد که تمرین اجباری روی نوارگردان در حیوانات آزمایشگاهی موجب افزایش نوروتروفین در basal forebrain شده و از این طریق موجب تقویت و تشدید حافظه و یادگیری می‌گردد (۴۱).

در خصوص عوامل محافظتی مؤثر بر دمانس و آلزایمر بوده و انجام تحقیقات پایه و مبتنی بر دانش‌های جدید راه مناسبی برای تدوین برنامه‌های محافظتی می‌باشد (۳۹).

از جمله توجه ویژه دانشمندان به تغییرات مغز در ایجاد پیامدهای منفی بیماری‌های تحلیل برنده سیستم عصبی همانند دمانس و آلزایمر، تشکیلات هیپوکامپ در مغز می‌باشد. این ساختار به عنوان کانون یادگیری و حافظه می‌باشد. دانشمندان از سالین قبل متوجه شده‌اند که هیپوکامپ کانون مناسبی برای نورون‌زایی بوده و مسائل مرتبط با یادگیری و حافظه در این ناحیه احتمالاً مرتبط با نورون‌زایی نیز می‌باشد. نواحی شکنج دنداندار (dentate gyrus) یا DG و ناحیه تحت بطنی (subventricular zone) یا SVZ از جمله مکانهایی از هیپوکامپ است که توانایی نورون‌زایی در آن وجود داشته و توسط عوامل محیطی، شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک، و نیز فاکتورهای رشد و سیتوکاین‌ها (cytokines) تحت تأثیر قرار می‌گیرد. شاید بهبود شرایط یادگیری و حافظه در افرادی که تمرینات بدنی داشته و یا بطور منظم فعالیت فیزیکی دارند ناشی

References:

- Barbarese WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. Math learning disorder: incidence in a population-based birth cohort, 1976-82, Rochester, Minn. *Ambul Pediatr* 2005;5(5):281-9.
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366(9503):2112-7.
- Knopman DS, Petersen RC. Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective. *Mayo Clin Proc* 2014;89(10):1452-9.
- Ebly EM, Hogan DB, Parhad IM. Cognitive impairment in the nondemented elderly. Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Arch Neurol* 1995;52(6):612-9.
- Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991;41(7):1006-9.
- Mortamais M, Ash JA, Harrison J, Kaye J, Kramer J, Randolph C, et al. Detecting cognitive changes in preclinical Alzheimer's disease: A review of its feasibility. *Alzheimers Dement* 2017;13(4):468-92.
- Eichenbaum H. A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci* 2000;1(1):41-50.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82(4):239-59.
- Bobinski M, Wegiel J, Wisniewski HM, Tarnawski M, Reisberg B, Mlodzik B, et al. Atrophy of hippocampal formation subdivisions correlates with stage and duration of Alzheimer disease. *Dementia* 1995;6(4):205-10.
- Juottonen K, Laakso MP, Insausti R, Lehtovirta M, Pitkanen A, Partanen K, et al. Volumes of the entorhinal and perirhinal cortices in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1998;19(1):15-22.

11. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999;2(3):266-70.
12. Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A, et al. High impact running improves learning. *Neurobiol Learn Mem* 2007;87(4):597-609.
13. Ramos BP, Arnsten AF. Adrenergic pharmacology and cognition: focus on the prefrontal cortex. *Pharmacol Ther* 2007;113(3):523-36.
14. Hopper JW, Karlsgodt KH, Adler CM, Macklin EA, Lukas SE, Elman I. Effects of acute cortisol and cocaine administration on attention, recall and recognition task performance in individuals with cocaine dependence. *Hum Psychopharmacol* 2004;19(7):511-6.
15. Chae CH, Kim HT. Forced, moderate-intensity treadmill exercise suppresses apoptosis by increasing the level of NGF and stimulating phosphatidylinositol 3-kinase signaling in the hippocampus of induced aging rats. *Neurochem Int* 2009;55(4):208-13.
16. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 6th ed. San Diego, CA: Academic Press Inc; 2007.
17. Izquierdo LR, Izquierdo SS. Reinforcement Learning. In: Seel NM, ed. *Encyclopedia of the Sciences of Learning*. Boston, MA: Springer US; 2012. P.2796-9.
18. Reed SK. Working Memory. In: Seel NM, ed. *Encyclopedia of the Sciences of Learning*. Boston, MA: Springer US; 2012. P.3471-3.
19. Rescorla RA, Heth CD. Reinstatement of fear to an extinguished conditioned stimulus. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 1975;1(1):88-96.
20. Anderson LC, Petrovich GD. Renewal of conditioned responding to food cues in rats: Sex differences and relevance of estradiol. *Physiol Behav* 2015;151:338-44.
21. Maia TV. Two-factor theory, the actor-critic model, and conditioned avoidance. *Learn Behav* 2010;38(1):50-67.
22. Buhusi CV. Associative and temporal learning: new directions. *Behav Processes* 2014;101:1-3.
23. Taubert M, Villringer A, Lehmann N. Endurance Exercise as an "Endogenous" Neuro-enhancement Strategy to Facilitate Motor Learning. *Front Hum Neurosci* 2015;9:692.
24. Winocur G, Moscovitch M, Bontempi B. Memory formation and long-term retention in humans and animals: convergence towards a transformation account of hippocampal-neocortical interactions. *Neuropsychologia* 2010;48(8):2339-56.
25. Jenkins LJ, Ranganath C. Prefrontal and medial temporal lobe activity at encoding predicts temporal context memory. *J Neurosci* 2010;30(46):15558-65.
26. Park H, Shannon V, Biggan J, Spann C. Neural activity supporting the formation of associative memory versus source memory. *Brain Res* 2012;1471:81-92.
27. Paterson DH, Warburton DE. Physical activity and functional limitations in older adults: a systematic review related to Canada's Physical Activity Guidelines. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2010;7:38.
28. Kwak YS, Um SY, Son TG, Kim DJ. Effect of regular exercise on senile dementia patients. *Int J Sports Med* 2008;29(6):471-4.
29. Steinberg M, Leoutsakos JM, Podewils LJ, Lyketsos CG. Evaluation of a home-based exercise program in the treatment of Alzheimer's disease: the Maximizing Independence in Dementia

- (MIND) study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24(7):680-5.
30. Stevens J, Killeen M. A randomised controlled trial testing the impact of exercise on cognitive symptoms and disability of residents with dementia. *Contemp Nurse* 2006;21(1):32-40.
 31. Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, Reynish E, Thomas D, Andrieu S, et al. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(2):158-65.
 32. Winchester J, Dick MB, Gillen D, Reed B, Miller B, Tinklenberg J, et al. Walking stabilizes cognitive functioning in Alzheimer's disease (AD) across one year. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;56(1):96-103.
 33. Thune-Boyle IC, Iliffe S, Cerga-Pashoja A, Lowery D, Warner J. The effect of exercise on behavioral and psychological symptoms of dementia: towards a research agenda. *Int Psychogeriatr* 2012;24(7):1046-57.
 34. Astur RS, Taylor LB, Mamelak AN, Philpott L, Sutherland RJ. Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task. *Behav Brain Res* 2002;132(1):77-84.
 35. Komulainen P, Kivipelto M, Lakka TA, Savonen K, Hassinen M, Kiviniemi V, et al. Exercise, fitness and cognition – A randomised controlled trial in older individuals: The DR's EXTRA study. *European Geriatric Medicine* 2010;1(5):266-72.
 36. Andrieu S, Aboderin I, Baeyens JP, Beard J, Benetos A, Berrut G, et al. IAGG workshop: health promotion program on prevention of late onset dementia. *J Nutr Health Aging* 2011;15(7):562-75.
 37. Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Dantoine T, Dartigues JF, Touchon J, Vellas B. Commentary on "A roadmap for the prevention of dementia II. Leon Thal Symposium 2008." The Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT): a new approach to the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2009;5(2):114-21.
 38. Richard E, Andrieu S, Solomon A, Mangialasche F, Ahtiluoto S, Moll van Charante EP, et al. Methodological challenges in designing dementia prevention trials - the European Dementia Prevention Initiative (EDPI). *J Neurol Sci* 2012;322(1-2):64-70.
 39. Fratiglioni L, Qiu C. Prevention of cognitive decline in ageing: dementia as the target, delayed onset as the goal. *Lancet Neurol* 2011;10(9):778-9.
 40. Snyder JS, Hong NS, McDonald RJ, Wojtowicz JM. A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory. *Neuroscience* 2005;130(4):843-52.
 41. Albeck DS, Sano K, Prewitt GE, Dalton L. Mild forced treadmill exercise enhances spatial learning in the aged rat. *Behav Brain Res* 2006;168(2):345-8.

PREVENTIVE EFFECT OF TWELVE WEEKS MODERATE TREADMILL TRAINING ON ACTIVE AVOIDANCE LEARNING IMPAIRMENT THROUGH BILATERAL HIPPOCAMPAL LESION IN RATS: COGNITIVE BEHAVIORAL EVIDENCE

Ali-Asghar Peyrouvi¹, Mohammad-Taghi Agdasi², Mostafa Ashrafi Osalou³, Firouz Ghaderi Pakdel^{4,5*}

Received: 02 Feb, 2018; Accepted: 21 Apr, 2018

Abstract

Background & Aims: Preventive effects of exercise on human health is well documented but there are some challenges about the preventive effects of exercise on the incidence, intensity, or the prevalence of clinical and paraclinical outcomes of neurodegenerative disease. The study of different aspects of exercise in finding the mechanism of prevention is very important. The preventive effects of the moderate treadmill training on the learning impairment due to bilateral hippocampal lesion in the rat were evaluated in this study.

Materials & Methods: Thirty male healthy Wistar rats were allocated into six groups with equal (n=5) number called; naïve, control with training, sham with and without training, hippocampal lesion with or without training groups. CA3 of animal hippocampi were lesioned by applying electrical current (10 mA, 20 sec) under control stereotaxic surgery. The trained groups after one-week adaptation had one hour of moderated treadmill training for 12 months. The conditioned active avoidance learning was assessed by shuttle box apparatus. Learning assay included 3 sessions daily with 5 trials in each and 3 hours inter-session interval for 10 days. Crosstab and two-way ANOVA were used for statistical evaluation with $p < 0.05$ as the least significance level.

Results: The results showed that the number of trained animals in achieving improved learning was greater compared with untrained animals. Although animals with the bilateral hippocampal lesions had learning impairment compared with the control; the trained lesioned animals showed better learning in the trail numbers and days in achieving the level to avoid electrical shock.

Conclusion: Although exercise preventive effects are obvious, the efficacy of exercise type, duration, intensity, and mechanism of action need some other studies. The effects of different forms of exercise on the cognition is not investigated well. Here, the moderate treadmill training showed preventive effects on learning impairment due to bilateral hippocampal lesion in the rats.

Keywords: Moderate exercise training, Learning impairment, Hippocampal lesion, Preventive effect, Rat

Address: Department of Physiology, School of Medicine, Nazloo Road, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran, P.O.Box 1138.

Tel: +98-44-32249643

Email: info@fgpakdel.com

SOURCE: URMIA MED J 2018; 29(3): 158 ISSN: 1027-3727

¹ Department of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran

² Department of Motor Behavior, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

³ Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Azad University, Ardabil Branch, Ardabil, Iran

⁴ Department of Physiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)

⁵ Danesh Pey Hadi Co, Health Technology Development Center, Research and Technology Vice Chancellor, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran