

## اثر رژیم دکستروز بر نقش کافئین در ضبط، تثبیت و فراخوانی حافظه در موش

دکتر علی اکبر مقدم<sup>۱</sup> و دکتر ساناز یردانی<sup>۲</sup>

### خلاصه

کافئین به طور وابسته به دوز سبب تقویت یا تضعیف حافظه می‌شود. همچنین اثرات کاهش فراموشی ناشی از گلوکز در مطالعات قبلی اثبات شده است. مطالعه حاضر به کمک رفتار اجتنابی غیرفعال، به بررسی اثر کافئین بر ضبط، تثبیت و فراخوانی حافظه و نیز تداخل احتمالی گلوکز در آن در موش سفید کوچک (سوری) می‌پردازد. موش‌های نر پس از توزین، شماره‌گذاری و به سه گروه تقسیم شدند. گروه مورد الف: دریافت شوک الکتریکی و تزریق کافئین با دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن بدون رژیم دکستروز، گروه مورد ب: دریافت شوک الکتریکی و تزریق کافئین در دوزهای سه گانه با رژیم دکستروز و گروه شاهد (دریافت کننده سرم فیزیولوژی). در تمام گروه‌ها فاکتور تأخیر در قدم‌گذاری از سکو به کف سیمی محفظه در آزمون‌های ضبط، تثبیت و فراخوانی حافظه مطالعه شد. داده‌ها پس از جمع‌آوری با تست‌های غیرپارامتری آنالیز شدند و اختلاف داده‌ها با P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید. کافئین با دوز ۲۵mg/kg باعث افزایش فراخوانی حافظه شد. اما در دوز ۱۰۰mg/kg نسبت به دوزهای قبلی سبب کاهش فراخوانی حافظه گردید که این کاهش در حضور رژیم دکستروز، به افزایش معنی‌داری تبدیل شد ( $p < 0/0001$ ). بنابراین در حضور دکستروز اثر منفی کافئین با دوزهای بالا روی حافظه تعدیل می‌شود.

واژه‌های کلیدی: یادگیری اجتنابی غیرفعال، حافظه، کافئین، دکستروز.

۱- دانشیار فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی بابل ۲- پزشک عمومی

دریافت مقاله: ۱۳۸۲/۳/۲۸ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۲/۹/۲۲ پذیرش مقاله: ۱۳۸۲/۱۱/۱

## مقدمه

توجه این است که این فرآیند مغزی به طرز وسیعی در زندگی همه افراد دخیل است و روش‌های مختلف رفتاری و تغذیه‌ای می‌تواند در کارکرد آن تأثیرگذار باشد. از آن جایی که نقش گلوکز در کاهش فراموشی در مطالعات حیوانی و در مدل‌های یادگیری از جمله یادگیری اجتنابی غیرفعال (PAL یا Passive avoidance learning) نشان داده شده است (۱۰، ۱۲، ۱۸) و نیز نقش کافئین در بعضی مطالعات به عنوان اثر تأخیری بر یادگیری و حافظه به روش مذکور بیان شده است (۹) و از طرفی مصرف این دو ماده در جوامع مختلف بسیار شایع است، در مطالعه حاضر سعی بر آن شده است که ضمن بررسی مجدد نقش کافئین در یادگیری موش‌ها به روش PAL، تداخل اثر احتمالی گلوکز با کافئین در یادگیری مورد ارزیابی قرار گیرد.

## مواد و روش‌ها

**حیوانات:** این مطالعه تجربی بر روی موش‌های سفید کوچک نژاد آلبینو (انیستیتو پاستور ایران، تهران) انجام شد. موش‌ها در قفس‌های مخصوص و در شرایط استاندارد (۱۲ ساعت نور، ۱۲ ساعت تاریکی، حرارت ۲۱ درجه سانتی‌گراد و دسترسی آسان به آب و غذا) نگهداری شدند. تعداد موش‌ها در هر گروه حداقل ۶ سر بود. برای انجام آزمایشات، این موش‌ها به دو گروه اصلی آزمایشی، رژیم بدون دکستروز و رژیم با دکستروز تقسیم شدند. همچنین بر حسب دوزهای مختلف بکار رفته از کافئین در این آزمایش گروه‌های مختلف بکار گرفته شد و برای هر گروه آزمایش یک، گروه کنترل در نظر گرفته شد.

**داروها:** موادی که در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت عبارتند از: کافئین (Biochemical، انگلیس) با دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، محلول دکستروز ۵٪ (داروپخش، ایران) و NaCl (Merk، آلمان). تزریق‌ها به صورت داخل صفاقی (I.P) انجام شد.

**گروه‌بندی حیوانات:** به‌طور کلی در این مطالعه از دو گروه اصلی رژیم با دکستروز و رژیم فاقد دکستروز استفاده شد. هر گروه اصلی شامل چهار زیر گروه مشتمل بر سه گروه برای دوزهای متفاوت کافئین و یک گروه کنترل (سرم فیزیولوژی) بود. بر این اساس برای هر مرحله از آزمون فازهای حافظه، ۸ گروه از موش‌ها (چهار گروه رژیم با دکستروز و چهار گروه رژیم بدون دکستروز) بکار رفتند. با توجه به فازهای سه‌گانه برای آزمون حافظه در این مطالعه، در واقع ۲۴ گروه از موش‌ها بکار رفتند که البته هر کدام از نتایج حداقل سه بار تکرار شدند.

یادگیری توسط انسان و حیوان متضمن عملکرد صحیح حافظه است و همه یادگیری‌ها نشانی از حافظه دارند. بنا به تعریف، یادگیری عبارت از تغییر رفتار در موقعیتی معین و بر اثر تجربه مکرر آن موقعیت است که این تجربه باید آنقدر تکرار شده باشد تا وابستگی رفتار تغییر یافته به گرایش‌های ذاتی پاسخ‌دهنده، از بین برود. حافظه در حقیقت کارکردی است که از طریق آن، اطلاعات ذخیره شده در مغز بعداً به خاطر آورده می‌شوند (۳).

از بدو تولد یادگیری نقشی اساسی در رشد و تکامل رفتارها اعم از رفتارهای حرکتی ارادی و غیر ارادی، تفکر و هیجان دارد. یادگیری مبتنی بر تغییرات گسترده‌ای در اغلب مناطق مغزی است، هرچند ممکن است که نواحی مختلف مغز به طرق متفاوتی در حصول یادگیری مشارکت کنند ولی در برخی یادگیری‌ها احتمال دارد نواحی اختصاصی مغز حایز اهمیت بیشتر باشند (۵).

علیرغم مطالعات نوروفیزیولوژیک مختلف، تاکنون مکانیسم دقیق یادگیری و عملکرد حافظه معلوم نشده است. با این حال طبق مطالعات مختلف بعضی عوامل دخیل در یادگیری و نقش گیرنده‌های مختلف تا حدودی تعیین شده‌اند (۵). بسیاری از داروها و فرآورده‌هایی که حتی در طی روز مورد استفاده قرار می‌گیرند اثرات خود را از طریق سیستم عصبی مرکزی (CNS) اعمال می‌کنند. کافئین از خانواده متیل‌گزانتین‌هاست که در فرآورده‌هایی مثل چای و قهوه به وفور یافت می‌شود و در بین داروهای محرک مغزی بیشتر از همه در انسان استفاده می‌شود (۱۳). مشخص شده است که کافئین فراموشی را در انسان کاهش می‌دهد و خصوصاً کاهش حافظه در ارتباط با سن را تخفیف می‌دهد (۲۴). همچنین اثرات فراموشی ناشی از داروهای مثل اسکوپولامین را نیز تخفیف می‌دهد (۲۳). علاوه بر اینها مشخص شده است که کافئین ضبط حافظه را بهبود بخشیده ولی در تثبیت آن نقشی ندارد (۷). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که استفاده از گلوکز به‌صورت تزریق پس از روند یادگیری، سبب بهبود حافظه در تست‌های یادگیری اجتنابی در موش شده و افزایش‌دهنده حافظه و بهبوددهنده روند آن نیز می‌باشد (۱۱). همچنین آن را به‌عنوان عاملی برای افزایش ذخیره حافظه نیز معرفی کرده‌اند (۱۹).

علاوه بر این مشخص شده است که گلوکز می‌تواند فراموشی ناشی از اسکوپولامین را کاهش دهد (۲۰). نکته قابل

بلافاصله پس از دریافت شوک الکتریکی در داخل جعبه بود.

ج- آزمون فراخوانی حافظه (Recall):

این آزمون نیز مشابه آزمون‌های قبلی انجام شد، با این تفاوت که زمان تزریق کافئین یا سرم فیزیولوژی به موش‌ها در روز دوم ده دقیقه قبل از پایان ۲۴ ساعت پس از دریافت شوک الکتریکی بود.

برای موش‌های گروه آزمایش با رژیم دارای دکستروز قبل از انجام آزمایشات مربوط به یادگیری، به مدت ۱۲ روز به جای آب از محلول دکستروز ۵٪ استفاده گردید. این مدت به منظور تأثیر یک رژیم درمانی به صورت طولانی مدت، دوازده روز در نظر گرفته شد (۶). پس از انجام تمامی آزمایشات، داده‌ها در جداول مربوطه ثبت شده و برای تحلیل آماری آماده شدند.

**تحلیل آماری:** با توجه به توزیع داده‌ها، برای مقایسه داده‌ها در گروه‌های دوتایی از آزمون Mann-Whitney U-test و برای مقایسه داده‌ها در گروه‌های چند تایی (بیش از دو گروه) از آزمون Kruskal-Wallis H-test استفاده گردید و اختلاف بین داده‌ها با  $p < 0.05$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

### نتایج

۱- آزمون یادگیری (Learning): هیچکدام از یافته‌های آزمون یادگیری یا ضبط حافظه با دوزهای سه گانه کافئین در گروه‌های رژیم با دکستروز و بدون دکستروز، از نظر آماری معنی‌دار نبود. این نتایج در گروه‌های شاهد (سرم فیزیولوژی در دوزهای سه گانه با رژیم دارای دکستروز و بدون دکستروز) نیز تکرار شد (جدول ۱). مقایسه اختلاف زمان توقف قبل و بعد از تزریق در مورد دوز ۱۰۰ میلی گرم کافئین در رژیم با و بدون دکستروز نکته جالبی را نشان داد و آن این که، دکستروز اثر کافئین را در دوز مذکور کاملاً برگرداند و این تفاوت معنی‌دار بود ( $P < 0.0001$ ، نمودار ۱).

۲- آزمون تثبیت حافظه (Consolidation): مشاهده شد که تزریق کافئین با دوز ۵۰ mg/kg در گروه رژیم بدون دکستروز در مرحله تثبیت حافظه باعث اختلاف معنی‌داری در زمان توقف بر سکو در روز اول و ۲۴ ساعت پس از شوک الکتریکی می‌شود ( $P = 0.006$ ). در گروه مشابه (دوز ۵۰ mg/kg کافئین) همراه با رژیم دارای دکستروز اختلاف معنی‌داری در زمان توقف بر روی سکو در روز اول و ۲۴ ساعت پس از شوک الکتریکی مشاهده شد ( $P = 0.028$ ) که البته این نتیجه در گروه با دوز مشابه سرم فیزیولوژی و رژیم بدون دکستروز هم معنی‌دار

تمامی موش‌ها بطور تصادفی به گروه‌های مربوطه وارد شدند.

آزمایشات: برای انجام آزمایشات به روش PAL، از یک محفظه مجهز به شبکه سیمی برای اعمال تحریکات استفاده شد این دستگاه که برای ایجاد یادگیری اجتنابی غیرفعال بکار برده شد از یک جعبه چوبی به ابعاد ۳۵×۳۵×۴۵ سانتیمتر تشکیل شده که در قسمت پائین آن به ارتفاع ۲ سانتی‌متر از کف، شبکه سیمی موازی از جنس مس با قدرت عبور جریان الکتریکی بالا تعبیه شده است که از دو انشعاب ورودی و خروجی تغذیه می‌گردد. در وسط شبکه سیمی، استوانه مقوایی به قطر ۹ سانتیمتر و ارتفاع ۲ سانتیمتر قرار گرفته است که محکم به کف دستگاه متصل شده و به عنوان سکوی قرارگیری حیوان در نظر گرفته می‌شود. قسمت دیگر دستگاه استوانه مقوایی توخالی به قطر ۱۰ سانتیمتر و ارتفاع ۳۰ سانتیمتر است که سکوی عایق را در بر گرفته و به راحتی قابل جابجایی است. دستگاه الکتروشوک به کار رفته در این مطالعه دارای ولتاژ خروجی مستقیم ۶۰ ولت با امواج، ولتاژ ورودی متناوب ۶۰ ولت، شدت جریان الکتریکی مستقیم و متناوب ۱ تا ۲ میلی‌آمپر با شکل موج مربعی بالا رونده و دو قطبی با فرکانس ۵۰ هرتز بود.

الف- آزمون یادگیری یا ضبط حافظه (Learning):

روز اول: ابتدا استوانه مقوایی دور سکوی عایق قرار داده شد. سپس به موش‌های هر گروه مربوطه، دوزهای سه گانه (۲۵، ۵۰، ۱۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) کافئین و سرم فیزیولوژی (شاهد) به ترتیب تزریق شد. آنگاه هر موش جداگانه به آرامی بر روی سکوی عایق نهاده شد. پس از حدود ۱۰ ثانیه به آرامی استوانه مقوایی برداشته می‌شد، و زمان توقف موش بر روی سکوی عایق ثبت می‌گردید. به محض این که موش کاملاً بر روی شبکه سیمی قرار می‌گرفت (Step-down) شوک الکتریکی به میزان ۶۰ ولت با شدت جریان ۲ میلی‌آمپر به مدت ۴ ثانیه به طور دایم به موش وارد می‌شد. سپس موش‌ها به قفس خود بازگردانده می‌شدند (۲، ۳، ۵، ۲۵).

روز دوم: ابتدا استوانه مقوایی بر روی سکوی عایق قرار داده می‌شد. سپس هر موش جداگانه بر روی سکوی عایق قرار گرفته و پس از ۱۰ ثانیه استوانه مقوایی برداشته می‌شد. زمان توقف هر موش بر روی سکوی عایق به طور جداگانه بر حسب ثانیه ثبت می‌شد.

ب- آزمون تثبیت حافظه (Consolidation):

در این آزمون همه اقدامات مشابه آزمون قبلی صورت گرفت، با این تفاوت که زمان تزریق کافئین و سرم فیزیولوژی به موش‌ها

گروه بدون دکستروز در مرحله فراخوانی حافظه تفاوت معنی‌داری از نظر آماری در زمان توقف بر روی سکو در روز اول و ۲۴ ساعت پس از شوک ایجاد نکرد اما تفاوت در گروه‌های دریافت کننده دکستروز با همان دوز کافئین معنی‌دار گردید ( $P=0/002$ ). سایر نتایج این گروه در دوزهای دیگر کافئین و شاهد و همچنین اختلاف نتایج قبل و بعد از تزریق در دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نشان نداد (جدول ۳ و نمودار ۱). نتیجه مقایسه گروه‌های سه گانه کافئین با رژیم دکستروز نسبت به گروه شاهد از نظر آماری در آزمون فراخوانی حافظه معنی‌دار بود ( $P=0/023$ ).

بود ( $P=0/028$ ). نتایج سایر دوزهای کافئین در آزمون تثبیت حافظه از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۲ و نمودار ۱). نتایج مقایسه گروه‌های کافئین در دوزهای سه گانه بدون رژیم دکستروز نسبت به گروه شاهد در آزمون تثبیت حافظه اختلاف معنی‌داری نشان دادند ( $P=0/012$ ).

۳- آزمون فراخوانی حافظه (Recall) : در این آزمون، تزریق کافئین با دوز ۲۵mg/kg در گروه رژیم بدون دکستروز باعث اختلاف معنی‌داری در زمان توقف بر روی سکو در روز اول و ۲۴ ساعت پس از شوک الکتریکی شد ( $P=0/014$ ). این نتیجه با همان دوز کافئین در گروه با رژیم دارای دکستروز، اختلاف معنی‌داری نداشت. با اینکه تزریق کافئین با دوز ۱۰۰mg/kg در

جدول ۱: میانگین  $\pm$  انحراف معیار استاندارد مدت زمان توقف (ثانیه) روی سکو قبل از دریافت شوک و پس از ۲۴ ساعت در گروه‌های آزمایشی (کافئین) و شاهد (سرم فیزیولوژی) با رژیم دارا و فاقد دکستروز: تزریق قبل از شوک

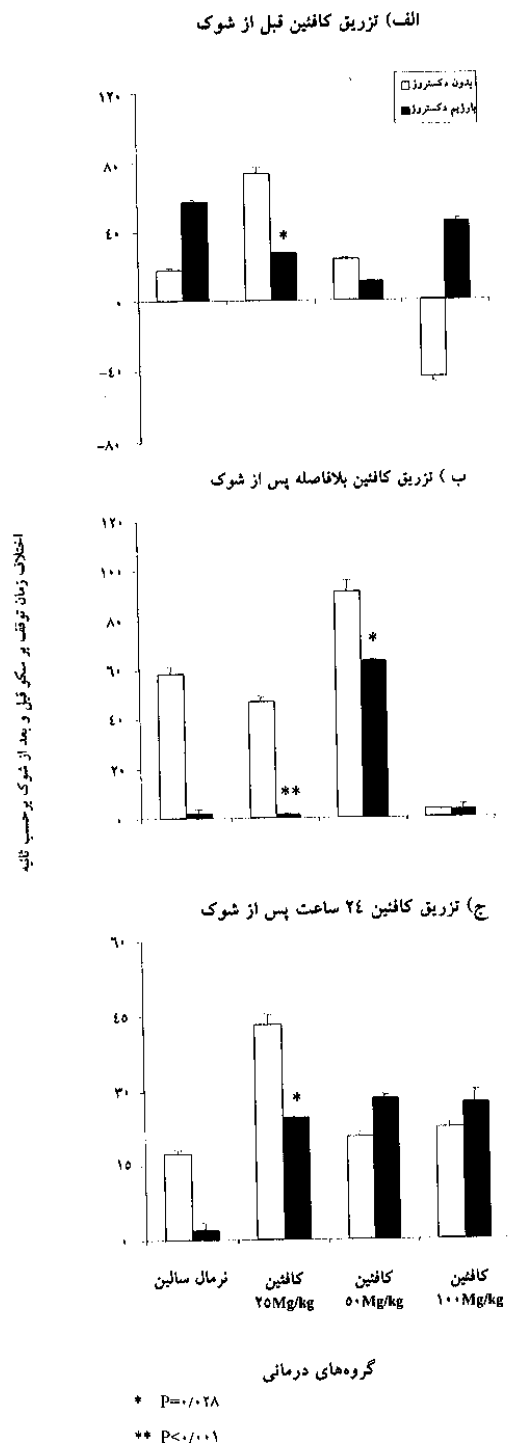
ارزش P مقایسه زمان تأخیر پس از ۲۴ ساعت	رژیم دارای دکستروز		رژیم بدون دکستروز		گروه‌ها دوز
	پس از ۲۴ ساعت	قبل از شوک (روز اول)	پس از ۲۴ ساعت	قبل از شوک (روز اول)	
NS	۷۶/۲۷ $\pm$ ۲۸/۸۶	۴۹/۵۴ $\pm$ ۱۶/۶۸	۸۶/۵۰ $\pm$ ۳۳/۰۹	۱۳/۵۸ $\pm$ ۳/۶۸	کافئین ۲۵mg/kg
۰/۰۱۴۷	۴۵/۱۶ $\pm$ ۲۷/۶۰	۳۴/۶۶ $\pm$ ۱۵/۸۱	۱۰۴/۹۱ $\pm$ ۳۵/۲۰	۸۱/۵۸ $\pm$ ۳۵/۲۸	کافئین ۵۰mg/kg
NS	۶۵/۵۸ $\pm$ ۳۱/۹۶	۲۱/۲۵ $\pm$ ۷/۹۲	۲۸/۶۶ $\pm$ ۱۰/۱۳	۷۲/۹۱ $\pm$ ۳۱/۷۷	کافئین ۱۰۰mg/kg
NS	۴۷/۲۵ $\pm$ ۲۹/۸۸	۱۴/۵۰ $\pm$ ۳/۴۰	۲۰/۲۵ $\pm$ ۱۷/۲۹	۶/۷۵ $\pm$ ۱/۷۹	سرم فیزیولوژی ۱۰ml/kg

NS=Not significant

جدول ۲: میانگین  $\pm$  انحراف معیار استاندارد مدت زمان توقف (ثانیه) روی سکو قبل از دریافت شوک و پس از ۲۴ ساعت در گروه‌های آزمایشی (کافئین) و شاهد (سرم فیزیولوژی) با رژیم دارا و فاقد دکستروز: تزریق بلافاصله پس از شوک

ارزش P مقایسه زمان تأخیر پس از ۲۴ ساعت	رژیم دارای دکستروز		رژیم بدون دکستروز		گروه‌ها دوز
	پس از ۲۴ ساعت	قبل از شوک (روز اول)	پس از ۲۴ ساعت	قبل از شوک (روز اول)	
NS	۲۷/۰۸ $\pm$ ۱۱/۷۳	۲۵/۵۸ $\pm$ ۱۱/۵۰	۷۴/۷۵ $\pm$ ۲۹/۱۶	۲۷/۸۳ $\pm$ ۷/۰۰	کافئین ۲۵mg/kg
(P=۰)	۸۱/۰۰ $\pm$ ۱/۱۷	۷/۰۹ $\pm$ ۱/۹۳	۱۲۱/۴۱ $\pm$ ۳۴/۳۴	۳۰/۳۳ $\pm$ ۱۲/۷۸	کافئین ۵۰mg/kg
NS	۲۰/۲۵ $\pm$ ۷/۰۹	۱۷/۵۰ $\pm$ ۴/۴۱	۲۴/۶۶ $\pm$ ۹/۷۰	۲۱/۷۵ $\pm$ ۴/۷۱	کافئین ۱۰۰mg/kg
NS	۱۴/۰۰ $\pm$ ۳/۸۵	۱۲/۲۵ $\pm$ ۵/۵۴	۶۹/۵۰ $\pm$ ۴۲/۱۵	۱۱/۵۰ $\pm$ ۳/۰۶	سرم فیزیولوژی ۱۰ml/kg

NS=Not significant



**نمودار ۱:** میانگین و انحراف معیار اختلاف زمان توقف موش‌های سوری بر روی سکوی دستگاه *Stepdown passive avoidance learning* در گروه‌های چهار گانه. گروه اول: تزریق کافئین قبل از شوک؛ گروه دوم: تزریق کافئین درست پس از شوک؛ گروه سوم: تزریق کافئین 24 ساعت پس از شوک و گروه چهارم تزریق سرم فیزیولوژی. نتایج تمامی این گروه‌ها در دو سری از آزمایش با رژیم بدون دکستروز و با دکستروز نشان داده شده است. الف) تزریق کافئین قبل از شوک، ب) تزریق کافئین بلافاصله پس از شوک، ج) تزریق کافئین 24 ساعت پس از شوک.

**جدول ۳:** میانگین  $\pm$  انحراف معیار استاندارد مدت زمان توقف (ثانیه) روی سکو قبل از دریافت شوک و پس از ۲۴ ساعت در گروه‌های آزمایشی (کافئین) و شاهد (سرم فیزیولوژی) با رژیم دارا و فاقد دکستروز: تزریق ۲۴ ساعت پس از شوک

ارزش P	رژیم دارای دکستروز		رژیم بدون دکستروز		گروه‌ها دوز
	پس از ۲۴ ساعت	قبل از شوک (روز اول)	پس از ۲۴ ساعت	قبل از شوک (روز اول)	
NS	۴۱/۰۹ $\pm$ ۱۶/۸۴	۱۰/۰۰ $\pm$ ۱/۳۱	۵۹/۵۵ $\pm$ ۱۷/۵۵	۱۶/۴۴ $\pm$ ۷/۵۴	کافئین ۲۵mg/kg
۰/۰۳۸	۳۶/۹۰ $\pm$ ۲۹/۳۰	۸۷/۰۰ $\pm$ ۲/۰۹	۳۴/۵۸ $\pm$ ۹/۴۱	۱۵/۰۰ $\pm$ ۳/۶۳	کافئین ۵۰mg/kg
NS	۲۳/۲۵ $\pm$ ۱۱/۲۲	۶/۰۰ $\pm$ ۰/۹۸	۵۹/۱۶ $\pm$ ۲۴/۷۴	۳۶/۹۱ $\pm$ ۱۴/۸۶	کافئین ۱۰۰mg/kg
NS	۱۴/۰۰ $\pm$ ۳/۸۵	۱۲/۲۵ $\pm$ ۵/۵۰	۳۰/۷۱ $\pm$ ۱۰/۱	۳۲/۷۵ $\pm$ ۲۷/۴۳	سرم فیزیولوژی ۱۰ml/kg

NS=Not significant

### بحث

در مورد مرحله تثبیت حافظه و دوز ۲۵mg/kg کافئین، باید گفت هرچند اختلاف با گروه شاهد معنی‌دار نبود اما میزان تأخیر در قدم‌گذاری در این گروه نسبت به دریافت‌کنندگان دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن کاملاً مشهود است. به هر حال با توجه به اثرات تحریک مغزی کافئین در دوزهای کمتر (۲۱-۱۹)، منطقی به نظر می‌رسد که اثرات تقویت حافظه آن ناشی از بهبود عملکرد سلولی متعاقب تأثیر بر گیرنده‌های آدنوزینی باشد (۴۸،۱۴،۲۶).

نکته قابل توجه در این مطالعه یافته‌های مربوط به گروه با رژیم دارای دکستروز است. دکستروز (D- گلوکز) یکی از قندهای اساسی برای حیات سلولی است. در واقع گلوکز مهم‌ترین و اصلی‌ترین منشأ انرژی سلول‌های بدن است و تقریباً تنها ماده انرژی‌زا در مغز است. به طوری که در روز به طور متوسط ۱۵۰ گرم گلوکز توسط مغز به مصرف می‌رسد، اما میزان ذخیره آن در مغز فقط برای چند دقیقه کافی است. کاهش گلوکز خون منجر به مختل شدن فعالیت‌های مغزی و حتی کوما می‌شود. نقش گلوکز در یادگیری و حافظه در مطالعات بسیاری بررسی و مشخص شده است و ثابت شده که گلوکز از طریق مکانیسم‌های کولینرژیک عملکرد حافظه را بهبود می‌بخشد (۲۲) و با آزاد شدن استیل کولین در هیپوکامپ با تثبیت حافظه مرتبط است (۱۵). در این مطالعه نتایج جالبی در اثر تجویز رژیم دارای دکستروز در مراحل یادگیری به دست آمد. همان‌گونه که مشخص شد در حضور رژیم دارای دکستروز اختلاف یافته‌ها در آزمون فراخوانی حافظه در دوزهای سه گانه کافئین نسبت

در این مطالعه مشخص گردید که کافئین در دوزهای مختلف، اثرات متفاوتی در مراحل مختلف سه گانه ضبط (Retention)، تثبیت (Consolidation) و فراخوانی (Recall) حافظه در موش‌های سوری نشان می‌دهد، به طوری که کافئین با دوز ۲۵mg/kg در آزمون فراخوانی حافظه سبب افزایش در زمان تأخیر قدم‌گذاری حیوان در روز دوم گردید. به عبارت دیگر تزریق آن درست قبل از زمان آزمایش در روز دوم، سبب افزایش فراخوانی حافظه گردید (جدول ۳). این یافته در مطالعات قبلی نیز به اثبات رسیده است (۳). همچنین کافئین با دوز ۵۰mg/kg در آزمون تثبیت حافظه، سبب افزایش قابل ملاحظه‌ای در زمان تأخیر در قدم‌گذاری موش‌ها شد (جدول ۲). در حالی که کافئین با دوزهای سه گانه (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) هیچ تأثیر قابل ملاحظه‌ای در نتایج آزمون ضبط حافظه نداشت. دو گانگی اثرات متیل‌گزانتین‌ها از جمله کافئین در یافته‌های دیگران و نیز در آزمایشات مختلف رفتاری گزارش شده است (۲۶). این تفاوت از اختلاف پاسخ‌دهی سیستم گیرنده‌ای آدنوزینی به اثرات متیل‌گزانتین‌ها در دوزهای مختلف ناشی می‌شود (۲۶). این مسأله به وضوح در یافته‌های این پژوهش مشاهده گردید. حتی تفاوت پاسخ‌دهی به دوزهای مختلف متیل‌گزانتین‌ها در سیستم‌های مختلف از جمله دردسنجی و ... قبلاً نشان داده شده است (۱،۲۶) که این مطلب نیز مؤید تأثیر متفاوت این مواد در دوزهای مختلف در سیستم‌های گیرنده‌ای آدنوزینی است.

داده شده بود که گلوکز در دوزهای پایین باعث افزایش تثبیت حافظه می‌شود (۱۵) و همین نتیجه در این مطالعه نیز به دست آمد به طوری که رژیم دکستروز در گروهی که فقط سالین دریافت کرده بود باعث افزایش واضح در زمان تأخیر در قدم‌گذاری شد. بنابر این شاید اثر گلوکز در مقابل دوزهای بالای کافئین ناشی از همین اثر گلوکز باشد.

نقش دکستروز در مطالعات بسیاری مورد بررسی قرار گرفته است. از جمله اینکه دکستروز، عملکرد حافظه را بهبود می‌بخشد که به‌نظر می‌رسد از طریق تأثیر بر فاکتور رشد اسیدی فیبروبلاست و با اثر بر هیپوکامپ، در مراحل این بهبود دخیل است (۱۷). همچنین نشان داده شده است که مصرف آن در دانشجویان به طرز بارزی میزان حفظ اطلاعات یک پاراگراف را زیاد می‌کند و نیز روندهای دقت و توجه را افزایش می‌دهد. مکانیسم نورویبولژیکی دکستروز در این مورد را به نقش متابولیتی آن در آزاد سازی استیل کولین (۱۶)، بهبود عملکرد حافظه از طریق مکانیسم‌های کولینرژیک (۲۲) و یا آزاد شدن استیل کولین در هیپوکامپ و نقش آن در تثبیت حافظه نسبت داده اند (۱۵).

در نتیجه‌گیری می‌توان گفت که هر چند اثر کافئین همانند بسیاری از متیل‌گزانتین‌ها در سیستم‌های مغزی و رفتاری از جمله حافظه وابسته به دوز بوده و در دوزهای مختلف متفاوت است، ولی تأثیر مداخله دکستروز سبب تغییرات عمده در اثرات کافئین گردید. به طوری که اثر دوز  $100\text{mg/kg}$  در پدیده فراخوانی حافظه در حضور دکستروز و عدم حضور آن کاملاً متفاوت بود (نمودار ۱). با توجه به اثرات مثبت دکستروز بر حافظه، همان‌گونه که در این مطالعه نیز مشخص شد که دکستروز حتی به تنهایی در یکی از مراحل فراخوانی حافظه سبب افزایش تأخیر در قدم‌گذاری نسبت به گروه شاهد مربوطه می‌گردد، پیشنهاد می‌شود مطالعات دیگری در خصوص اثرات دقیق گلوکز در مراحل ضبط، تثبیت و فراخوانی حافظه به عمل آید. نهایتاً عدم استفاده از فرآورده‌های حاوی کافئین در مقادیر بسیار زیاد، استفاده همزمان مواد قندی با ترکیبات حاوی کافئین و انجام مطالعات بیشتر در تأیید یافته‌های مختلف از جمله یافته‌های این مطالعه بالاخص مطالعات کنترل شده تجربی و بالینی را می‌توان پیشنهاد نمود.

به گروه بدون دکستروز معنی‌دار گردید. اثرات دکستروز در دوز  $100\text{mg/kg}$  کافئین قبل از شوک کاملاً مؤید این نکته است (نمودار ۱). این بدین معنی است که مداخله دکستروز سبب تداخل در پدیده فراخوانی حافظه و بهبود آن نسبت به گروه با رژیم بدون دکستروز شده است.

از طرف دیگر، رژیم دارای دکستروز در گروه شاهد (سرم فیزیولوژی) موش‌های دریافت‌کننده دوز  $25\text{mg/kg}$  کافئین باعث افزایش قابل ملاحظه تأخیر در قدم‌گذاری نسبت به گروه با رژیم بدون دکستروز شده است. این مسأله نشانگر آن است که دکستروز حتی به تنهایی سبب بهبود فراخوانی حافظه در مقایسه با گروه کنترل خود شد و این اثر با اثرات کاهش فراموشی دکستروز هم‌خوانی دارد (۱۶، ۱۰). البته در مطالعه‌ای دیگر، اثر گلوکز را دو پهلو دانسته و در واقع اثرات افزایش و بهبود یادگیری زیر سؤال برده شده و یا بی‌اثر معرفی شده است (۱۱). همچنین در مورد کافئین مطالعاتی انجام شده که نشان‌دهنده اثرات تقویتی آن در فراخوانی حافظه است (۳). در یک مطالعه که بر روی سیستم پاداش انجام شده بود و نقش گیرنده‌های آدنوزینی در آن به روش *conditioned place preference* بررسی گردید، مشاهده شد که تتوفیلین و سایر متیل‌گزانتین‌ها با اثر آنتا‌گونیستی بر گیرنده  $A_2$  و تقویت تحریک گیرنده‌های  $D_1$  دوپامینی در این سیستم نقش دارند (۲۶). همچنین مشخص شده است مصرف کافئین توسط مادر باعث عوارض طولانی مدت در توانایی‌های یادگیری تسهیل شده به‌وسیله تحریک اشتها می‌شود (۲۱). بنابراین کافئین تحت شرایط خاصی سبب افزایش یادگیری می‌گردد. اگر چه مطالعات دیگر حاکی از آن است که کافئین بر روی ضبط حافظه تأثیری ندارد اما فراخوانی حافظه را تسهیل می‌نماید و این مسأله می‌تواند در اثر مهار آنزیم فسفودی‌استراز و تغییر در جابجایی کلسیم داخل سلولی باشد (۳). ولی همان‌گونه که قبلاً نیز ذکر شد، کافئین و سایر متیل‌گزانتین‌ها بسته به دوز، اثرات دوگانه بر حافظه اعمال می‌کنند. برخلاف یافته‌های حاصل از تزریق کافئین با دوز  $100\text{mg/kg}$  که در هر سه آزمون ضبط، تثبیت و فراخوانی حافظه سبب کاهش زمان تأخیر در قدم‌گذاری نسبت به دوزهای قبلی گردید. در رژیم دکستروز این کاهش به افزایش قابل ملاحظه و معنی‌داری تبدیل شد که این مسأله نشان می‌دهد دکستروز قادر است اثر منفی کافئین در دوزهای بالا را معکوس نموده و این اثر ممکن است در اثر افزایش فعالیت‌های مغزی ناشی از گلوکز باشد. قبلاً در بررسی نقش گلوکز در رفتار اجتنابی غیرفعال نشان

## تقدیر و تشکر

آزمایشگاه فارماکولوژی و جناب آقای اسداله زاده متصدی آزمایشگاه در آماده‌سازی آن  
قدردانی می‌گردد.

از همکاری‌های سرکار خانم مریم ذاکر عباسی و خانم ماریا هاشمی کارشناسان محترم

## Summary

**Dextrose Regimen in the Effect of Caffeine on Learning, Consolidation and Recall Phases of Memory in Mice**

Moghadam-Nia A.K, PhD.<sup>1</sup> and Yazdani S, MD.<sup>2</sup>

1. Associate Professor of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Babol University of Medical Sciences and Health Services, Babol, Iran. 2. General Practitioner

*Caffeine, dose dependently can reinforce or deteriorate learning. In previous studies, the effect of glucose on decreasing of amnesia was investigated. In this study, the effect of caffeine on three phases of learning and also probable interference of glucose in mice were examined by using of passive avoidance learning. Male albino mice were examined as follows: 1. test group: a) this group received electric shock and caffeine (25,50, 100mg/kg) without dextrose regimen, b) this group received electric shock and caffeine with dextrose regimen, 2. Control group (saline). In all groups, the latency period of moving from a cubic platform to the wire floor of apparatus in three steps was studied. Data were analysed by non-parametric Mann – Whitney U and Kruskal – Wallis H-tests. Differences between points of data were statistically considered significant at  $p < 0.05$ . Caffeine in low dose (25 mg/kg) increased retention time in consolidation phase but in high dose (100mg/kg) compared to other doses, it decreased the retention time in phases of learning. According to the results, the negative effect of caffeine in high dose on all phases of memory can be reversed with long-term dextrose regimen.*

**Key Words:** Passive avoidance learning, Memory, Caffeine, Dextrose  
*Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2004; 11(2): 76-84*

## منابع

۱. ارضی، اردشیر و دهقانی، علیمحمد: مطالعه اثر کافئین روی خاصیت ضد درد پنتازوسین. مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۱۳۷۷، سال اول، شماره ۱، ص ۱۱-۷.
۲. ارضی، اردشیر و عطایی، امین: اثر مرفین بر ضبط و فراخوانی حافظه در موش سفید. مجله نبض، ۱۳۷۴، سال پنجم، شماره ۴، ص ۳۱-۲۹.
۳. ارضی، اردشیر و نادری، علی اکبر: اثر کافئین بر ضبط و فراخوانی حافظه در موش. مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۱۳۷۹، سال دوم، شماره ۴، ص ۱۶-۱۲.
۴. کاپلان ه آی، سادوک ب جب، خلاصه روانپزشکی علوم رفتاری / روانپزشکی بالینی، ترجمه: رفیعی، سحن؛ رضاعی، فرزین و سمیعی، مرسله: جلد اول، انتشارات سالمی، چاپ اول، ۱۳۷۹، ص: ۲۵۳، ۴۶۹، ۱۵۵، ۲۶۳-۲۶۲، ۶۵۷-۶۵۶.
۵. کالات جی دلبیو: روانشناسی فیزیولوژیک. ترجمه: بیابانگرد، اسماعیل و علی پور، احمد، ویراست سوم، جلد دوم، انتشارات دانشگاه شاهد، ۱۳۷۴؛ ص: ۶۳۹، ۶۳۳، ۶۸۰-۶۶۵.
۶. نیکفر، شکوفه؛ حبیبی، لیلا و عبداللهی، محمد: اثر غلظت‌های مختلف ساخارین بر بی‌دردی مرفین در موش سوری با تست فرمالین. مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۱۳۷۸، سال اول، شماره ۲، ص ۲۳-۱۷.
7. Angelucci ME, Cesario C, Hiroi RH, Rosalen PL and Da Cunha C. Effects of caffeine on learning and memory in rats tested in the Morris water maze. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35(10):1201-8.
8. Dollery SC: Caffeine, in therapeutic drugs. Vol I, 1<sup>st</sup> ed., Churchill Livingstone, 1991; PP3-5.
9. Fisher S and Guillet R. Neonatal caffeine alters passive avoidance retention in rats in an age and gender – related manner. *Brain Res Dev Brain Res* 1997; 98(1): 145-9.
10. Flint RW Jr and Riccio DC. Pretest administration of glucose attenuates infantile amnesia for passive avoidance conditioning in rats. *Dev Psychobiol* 1997; 31(3): 207-16.
11. Foster JK, Lidder PG and Sunram SI. Glucose and memory: fractionation of enhancement effects. *Psychopharmacology Berl* 1998; 137(3): 259-70.



12. Gold PE, Vogt J and Hall JL. Glucose effects on memory: behavioral and pharmacological characteristics. *Behav Neural Biol* 1986; 46(2): 145-55.
13. Howell LL, Coffin VL and Spealman RD. Behavioral and physiological effects of xanthines in nonhuman primates. *Psychopharmacology* 1997; 129(1): 1-14.
14. Katzung BG: Basic and clinical Pharmacology. 6<sup>th</sup> ed., Appleton & Lange, 1995; pp:481-482.
15. Kopf SR, Buchholzer ML, Hilgert M, Loffelholz K and Klein J. Glucose plus choline improve passive avoidance behaviour and increase hippocampal acetylcholine release in mice. *Neuroscience* 2001; 103(2): 365-71.
16. Korol DL and Gold PE. Glucose, memory and aging. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(4): 764S-771S.
17. Li AJ, Oomura Y, Sasaki K, Suzuki K, Tooyama I, Hanai K, Kimura H and Hori T. A single pretraining glucose injection induces memory facilitation in rodents performing various tasks. *Neuroscience* 1998; 85(3): 785-94.
18. Messier C. The absence of effect of glucose on memory is associated with low susceptibility to the amnesic effects of scopolamine in a strain of mice. *Behav Brain Res* 1998; 96(1-2):47-57 .
19. Messier C. Object recognition in mice: improvement of memory by glucose. *Neurobiol Learn Mem* 1997; 67(2):172-5.
20. Micheau J, Messier C and Jaffard R. Glucose enhancement of scopolamine-induced increase of hippocampal high-affinity choline uptake in mice: relation to plasma glucose levels. *Brain Res* 1995; 685(1-2): 99-104.
21. Oliveira EM, Rubin MA, Belloi CR, Belloi MH and Rocha JB. Effect of caffeine administration on latent learning ability of male rats in a simple maze task. *Braz J Med Biol Res* 1990; 23(10): 975-980.
22. Pavone F, Capone F, Battaglia M and Sansone M. Shuttle – box avoidance learning in mice. *Neurobiol Learn Mem* 1998; 69(2): 204-10.
23. Riedel W, Hogervorst E, Leboux R, Verhey F, van Praag H and Jolles J. Caffeine attenuates scopolamine-induced memory impairment in humans. *Psychopharmacology* 1995; 122(2): 158-168.
24. Riedel WJ and Jolles J. Cognition enhancers in age-related cognitive decline. *Drugs Aging* 1996; 8(4): 245-274.
25. Zarrindast MR, Lahiji P, Shafaghi B and Sadegh M. Effects of GABAergic drugs on physostigmine induced improvement in acquisition of passive avoidance learning in mice. *Gen Pharmacol* 1998; 31 (1): 81-86.
26. Zarrindast MR and Moghadamnia AA. Adenosine receptor agents and conditioned place preference. *Gen Pharmacol* 1997; 29(2): 285-9.