

مقاله تحقیقی

مقایسه میزان تاثیر کریستال مت و کراک کوکائین بر حافظه فضایی در رت های نر نژاد ویستار

سمیه حاتمی، حمیرا حاتمی*، ابوالفضل الماسی، فرزاد شیخ زاده، سید مهدی بانان خجسته، غلامرضا دهقان

گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز

*نویسنده مسئول: homeirahatami@yahoo.com

محل انجام تحقیق: آزمایشگاه فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۲/۱۱

تاریخ پذیرش: ۹۴/۴/۱۸

چکیده

کریستال مت و کراک کوکائین سبب تخریب پایانه‌های عصبی دوپامینرژیک و سروتونرژیک در مغز می گردند. این دو ماده محرک روانی با القاء استرس اکسیداتیو سبب آسیب سلول های هرمی هیپوکامپ می شوند. هدف پژوهش حاضر بررسی مقایسه ای اثرات مخرب این دو ماده روان گردان بر حافظه ی فضایی رت های نر با استفاده از آزمون ماز آبی موریس می باشد. در این مطالعه تجربی از ۳۵ سر رت نر با وزن تقریبی 50 ± 250 گرم در ۵ گروه شامل گروه کنترل، گروه کریستال مت (۵، ۱۵) و گروه کراک - کوکائین (۵، ۱۵) استفاده شد. مدت زمان تزریق درون صفاقی ۵ روز بود. جهت ارزیابی حافظه ی فضایی از آزمون ماز آبی موریس استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده ها توسط آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی Student- Newman Keuls انجام شد. تزریق درون صفاقی کریستال مت در هر دو دوز سبب کاهش شدید حافظه فضایی گردید ($p < 0.01$). کراک کوکائین فقط در دوز ۱۵ mg/kg سبب کاهش حافظه فضایی شد ($p < 0.05$). کریستال مت به عنوان یک آفتماین در مقایسه با کراک کوکائین در هر دو دوز اثرات بسیار مخربی بر حافظه فضایی دارد. به نظر می رسد کریستال مت سبب تخریب بیشتر نورون های هیپوکامپ شده و اختلالات شناختی شدیدتری را ایجاد می نماید.

کلید واژه ها: اختلال شناختی، مواد محرک روان گردان، هیپوکامپ، رت

مقدمه

مقایسه ای بر حافظه فضایی مورد بررسی قرار گرفت. کراک-کوکائین یک ماده روانگردان عمومی است که سوء مصرف آن اثرات زیان باری روی مغز و سیستم عصبی مرکزی (CNS) می گذارد که سکنه مغزی، خونریزی داخل مغز، اسپاسم عروق مغز و تشنج از جمله آنهاست (۱). بررسی های متعدد نشان می- دهند که مصرف مداوم کراک-کوکائین سبب کاهش قابلیت های شناختی همچون حل مسئله، کاهش حافظه فضایی، نقص در تست نامگذاری اشیاء و

تغییر الگوی مصرف مواد مخدر از سنتی به مواد صنعتی و شیمیایی و استفاده از قرص های روان گردان، تهدیدی جدی است که جوامع امروز را با بحران مواجه کرده است. اعتیاد به کراک، شیشه و کریستال بسیار شدیدتر و سریع تر از اعتیاد به تریاک، هرویین، مواد مخدر دیگر و روانگردان ها بوده و ترک آنها نیز بسیار مشکل تر است. در مقاله حاضر اثرات مخرب کراک- کوکائین و کریستال مت به صورت

حافظه فضایی دچار اختلال می شود (۱۰). در مورد کریستال مت مشخص شده این ترکیب سبب کاهش حافظه، گیجی و فراموشی می گردد. مصرف بلندمدت کریستال سبب تخریب پایانه های عصبی دوپامینرژیک و سروتونرژیک در مغز می شود (۱۱). همچنین مطالعات تصویربرداری از مغز افراد مصرف کننده کریستال نشان داده که حاملین نوروترانسمیتر دوپامین در مغز این افراد به نحوه چشمگیری کاهش یافته و سبب ایجاد اختلالات شناختی و حرکتی گردیده است (۱۲). با توجه به گزارشات موجود هر دو ماده سبب افزایش رهایش دوپامین در شکاف سیناپسی و در نهایت اختلالات شناختی می گردند. هدف پژوهش حاضر پاسخ دهی به این سوال است که کدام یک از این دو ماده در دوزهای مشخص بیشترین اثر تخریبی را بر حافظه فضایی دارد.

مواد و روش ها

حیوانات

در مطالعه‌ی حاضر تعداد ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی (250 ± 50) گرم، از حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی تبریز خریداری شد و به آزمایشگاه فیزیولوژی دانشکده‌ی علوم دانشگاه تبریز انتقال یافت. موش ها به مدت دو هفته برای رسیدن به حالت پایه و رفع استرس در شرایط آزمایشگاه نگهداری شدند. در طول دوره آزمایش، دمای محل نگهداری موش ها برابر با 22 ± 2 درجه سانتیگراد بود و همچنین موش ها در شرایط سیکل روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته (۷ صبح تا ۷ شب) در حالی که دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند، نگهداری می شدند. کلیه آزمایشات روی حیوانات با رعایت اصول اخلاقی و ثبت شده بین المللی کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. موش ها به طور تصادفی به ۵ گروه هفت تایی تقسیم شدند: ۱- گروه کنترل (دریافت کننده سالین، حلال کریستال مت و کراک کوکائین)، ۲- گروه کریستال مت ۵ میلی-گرم/کیلوگرم، ۳- گروه کریستال مت ۱۵ میلی-گرم/کیلوگرم، ۴- کراک-کوکائین ۵ میلی-گرم/کیلوگرم، ۵- کراک-کوکائین ۱۵ میلی-گرم/کیلوگرم.

کاهش سرعت ادراک حرکتی در افراد می شود (۲). همچنین گزارش شده در افرادی با سابقه مصرف طولانی مدت کوکائین، پس از قطع مصرف آن، مناطقی از مغز مثل قشر پیشانی، گیجگاهی، آهیانه، و دور بطنی دچار کاهش خون رسانی می شوند، در نتیجه فرد در اعمال عصبی-شناختی چون تمرکز، توجه، یادگیری های جدید، حافظه شفاهی و غیرشفاهی، تجسم فضایی اشیاء، انعطاف پذیری ذهنی و حافظه دچار مشکل می شود (۳). از طرفی کریستال یا کریستال مت (Crystal meth) جزء گروه آمفتامین ها است. اسامی خیابانی این ترکیب کریستال یا سرعت (speed) می باشد. این ترکیب با تقلید اعمال آدرنالین بدن، سبب افزایش ضربان قلب، فشار خون، افزایش تعداد تنفس و انقباض رگ-های خونی می گردد. مت آمفتامین دارای حلالیت بالا در چربی است. بنابراین به راحتی از سد خونی مغزی عبور می کند (۴). کراک-کوکائین و کریستال مت با مهار ترانسپورتر مونوآمینی سبب افزایش سطوح دوپامین در شکاف سیناپسی می گردند (۵). دوپامین یک انتقال دهنده مهم مغزی است که در شکل پذیری سیناپسی و یادگیری در مدار پاداشی مغز نقش مهمی را بازی می کند (۶). به طوری که دوپامین در تقویت طولانی مدت (LTP) و افسردگی طولانی مدت (LTD) ناشی از کوکائین در عملکرد مغز افراد نقش دارد (۷). مطالعات نشان می دهند دوپامین و گیرنده های دوپامینی نقش مهمی را در فرایند پردازش و تشکیل حافظه ایفا می کند، بطوریکه بلوک گیرنده های دوپامینی خصوصا گیرنده های D_1 به وسیله آنتاگونیست ها سبب اختلال حافظه می شود. سیستم های نوروترانسمیتری دوپامینرژیک و گلوتاماترژیک با همکاری هم در تشکیل و تثبیت حافظه نقش دارند، به طوریکه غیرفعال سازی گیرنده های D_1 دوپامینی جسم مخطط پشتی و یا اختلال در سیگنالینگ گلوتامات جسم مخطط، سبب کاهش یا مهار حافظه فضایی و غیر فضایی می شود (۸، ۹). مشخص شده که LTP زمینه تشکیل حافظه فضایی را فراهم می کند، ولی آنتاگونیست گیرنده NMDA و همچنین اعتیاد به کوکائین سبب مهار LTP شده در نتیجه

Instate Newman Keuls بوسیله نرم افزار 3 مورد بررسی قرار گرفت. تفاوتها در سطح ($P < 0.05$) معنی دار تلقی شدند.

نتایج

برای بررسی فرآیند یادگیری و حافظه فضایی در طی روزهای آزمایش، نتایج آماری حاصل از میانگین سرعت شنا، میانگین زمان سپری شده برای یافتن سکو و میانگین مسافت طی شده برای رسیدن به سکو در حیوانات گروه های مختلف طی روزهای آزمایش مورد مطالعه قرار گرفت.

نتایج آنالیز میانگین سرعت شنا در 5 روز آموزش در ارتباط با تاثیر کراک- کوکائین بر حافظه فضایی

همان طور که در نمودار 1 نشان داده شده است، سرعت شنای حیوانات تفاوت معنی داری را بین گروه های آزمایش (کراک- کوکائین 5 و 15 mg/kg) و سالیین در طی آزمون ماز آبی موريس نشان نداد.

نتایج آنالیز میانگین زمان لازم جهت یافتن سکو پنهان در 5 روز آموزش در ارتباط با تاثیر کراک- کوکائین بر حافظه فضایی

در نمودار 2، مقایسه گروه های آزمایش (کراک- کوکائین 5 و 15 mg/kg) با گروه سالیین در روز اول نشان می دهد که مدت زمان پیدا کردن سکو در ماز آبی موريس تفاوت معنا داری ندارد، اما بین گروه سالیین و کراک-کوکائین 15 mg/kg در روزهای دوم و چهارم اختلاف معنی داری به چشم می خورد ($p < 0.05$). از طرفی اختلاف معنی داری بین کراک-کوکائین 5 mg/kg و کراک-کوکائین 15 mg/kg در روز اول مشاهده شد ($p < 0.05$). همچنین در مقایسه روز به روز کراک- کوکائین 15 mg/kg مشخص گردید، بین روز اول و پنجم ($p < 0.001$)، روز دوم و پنجم ($p < 0.01$) و روز اول و چهارم تفاوت معنادار وجود دارد ($p < 0.05$).

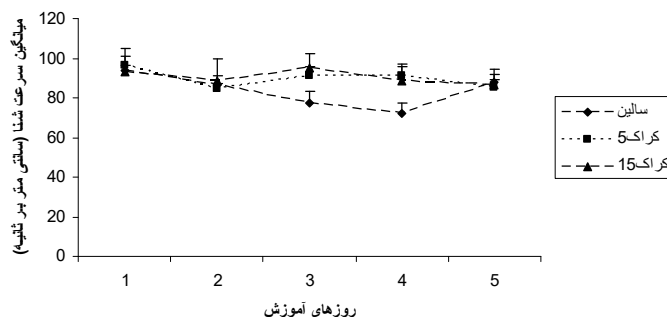
داروها به صورت درون صفاقی به مدت 5 روز و روزی یک بار تزریق گردید. داروها از شرکت Sigma خریداری گردید. نیم ساعت پس از تزریق داروها تست حافظه فضایی انجام شد.

روش مطالعه حافظه فضایی در ماز آبی موريس

جهت ارزیابی اثرات تخریبی کریستال مت و کراک- کوکائین بر حافظه فضایی روش ماز آبی موريس مورد استفاده قرار گرفت. این دستگاه از یک حوضچه استوانه‌ای شکل سیاه رنگ (به قطر 136 سانتی‌متر و ارتفاع 60 سانتی‌متر) با یک سکوی پنهان به قطر 10 سانتی‌متر تشکیل شده است. نیم ساعت پس از تزریق ماده مخدر، سنجش حافظه فضایی به عمل آمد. هر موش به مدت 5 روز و هر روز یک نوبت (هر نوبت شامل 4 تجربه) از 4 ربع حوضچه به طور تصادفی تحت آزمایش قرار گرفت. فضای اطراف حوضچه با 4 جهت اصلی شمال، جنوب، شرق و غرب مشخص شد تا 4 موقعیت آلترناتیو برای شروع سنجش ماز آبی موريس فراهم شود. به هر موش 60 ثانیه اجازه شنا برای یافتن سکو داده شد. اگر موش در پایان 60 ثانیه موفق به یافتن سکو نمی شد از آب خارج می گردید و بر روی سکو قرار داده می شد. در پایان هر تجربه موش ها به مدت 15 ثانیه بر روی سکو استراحت کردند. زمان سپری شده برای یافتن سکو و مسافت طی شده برای رسیدن به سکو، به عنوان پارامترهای ارزیابی یادگیری و حافظه فضایی ثبت گردید (13). لازم به ذکر است که سرعت شنای حیوانات نیز به عنوان شاخصه‌ای از توانایی حرکتی حیوانات مورد ارزیابی قرار گرفت (سنجش ماز آبی موريس همیشه در فاصله قبل از ظهر انجام می گرفت).

تجزیه و تحلیل آماری داده ها

داده های مربوط به سرعت شنا، مدت زمان یافتن سکو، مسافت شنا، به صورت میانگین \pm خطای استاندارد میانگین (Mean \pm S.E.M) ارائه گردید و اختلاف معنی دار توسط آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA)، با آزمون تعقیبی Student-



نمودار ۱- اثر تزریق درون صفاقی کراک - کوکائین در غلظت های ۵ و ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم بر میانگین سرعت شنا در ۵ روز آموزش در موش های صحرایی. نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد بیان شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ سر می باشد.

در آنالیز داده های زمان (نمودار ۵)، میانگین زمان طی شده برای رسیدن به سکو بین گروه سالیین و گروه کریستال مت با دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم نشان داد که اختلاف معنی داری در سطح $(p < 0.05)$ در روز پنجم وجود دارد، همچنین بین این دو گروه اختلاف معنی داری در سطح $(p < 0.001)$ در طی روزهای دوم تا چهارم مشاهده شد. بین گروه سالیین و گروه کریستال با دوز ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم اختلاف معنی داری در سطح $(p < 0.001)$ در طی روزهای دوم تا پنجم وجود دارد، و نیز بین گروه کریستال مت با دوز ۵ میلی-گرم/کیلوگرم و گروه کریستال مت با دوز ۱۵ میلی-گرم/کیلوگرم اختلاف معنی داری در سطح $(p < 0.001)$ در روز پنجم مشاهده گردید.

نتایج آنالیز میانگین مسافت طی شده برای رسیدن به سکو در ۵ روز آموزش در ارتباط با تاثیر کریستال مت بر حافظه فضایی

در آنالیز داده های مسافت (نمودار ۶)، میانگین مسافت طی شده برای رسیدن به سکو بین گروه سالیین و گروه کریستال مت با دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم نشان داد که اختلاف معنی داری در سطح $(p < 0.05)$ در روز اول وجود دارد، همچنین بین این دو گروه اختلاف معنی داری در سطح $(p < 0.001)$ طی روزهای دوم و چهارم وجود دارد. بین گروه سالیین و گروه کریستال مت با دوز ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم اختلاف معنی داری در سطح

نتایج آنالیز میانگین مسافت طی شده برای رسیدن به سکو در ۵ روز آموزش در ارتباط با تاثیر کراک- کوکائین بر حافظه فضایی

در آنالیز داده های مسافت (نمودار ۳)، مقایسه میانگین مسافت طی شده برای رسیدن به سکو بین گروه های سالیین، کراک-کوکائین ۵ mg/kg و کراک-کوکائین ۱۵ mg/kg هیچ تفاوت معنی داری مشاهده نشد. همچنین آنالیز داده های سرعت، مقایسه میانگین سرعت رت ها برای رسیدن به سکو بین گروه های سالیین، کراک-کوکائین ۵ mg/kg و کراک-کوکائین ۱۵ mg/kg هیچ تفاوت معنی داری نشان نداد (نمودار ۳).

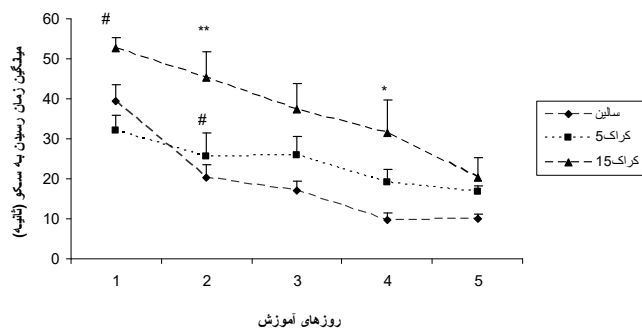
نتایج آنالیز میانگین سرعت شنا در ۵ روز آموزش در ارتباط با تاثیر کریستال مت بر حافظه فضایی

در آنالیز داده های سرعت (نمودار ۴)، میانگین سرعت طی شده برای رسیدن به سکو بین گروه های سالیین و گروه کریستال مت با دوز ۵ و ۱۰ میلی-گرم/کیلوگرم نشان داد که هیچ اختلاف معنی داری بین هیچ یک از گروه های آموزشی وجود ندارد.

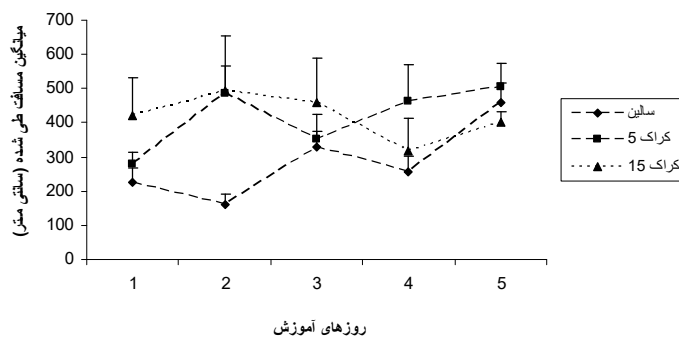
نتایج آنالیز میانگین زمان لازم جهت یافتن سکوی پنهان در ۵ روز آموزش در ارتباط با تاثیر کریستال مت بر حافظه فضایی

گرم/کیلوگرم اختلاف معنی داری در سطح $(p<0.001)$ در طی روزهای اول و دوم وجود دارد.

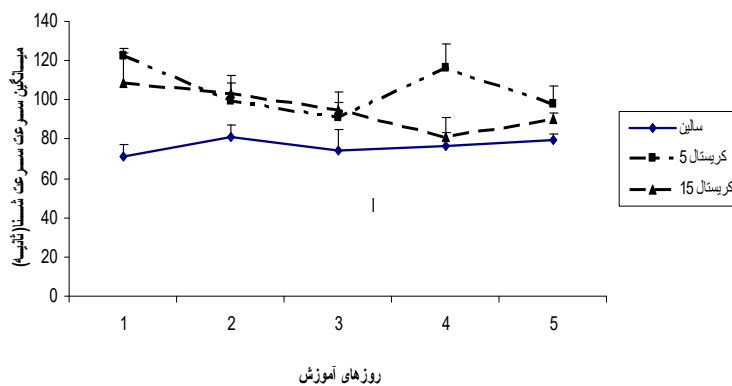
از $(p<0.001)$ در روز اول به چشم می خورد. از طرفی بین گروه کریستال مت با دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم و گروه کریستال مت با دوز ۱۵ میلی



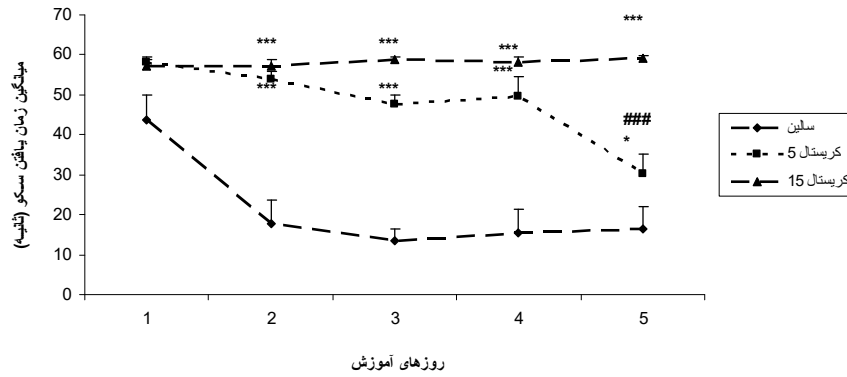
نمودار ۲- اثر تزریق درون صفاقی کراک - کوکائین در غلظت های ۵ و ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم بر میانگین زمان لازم جهت رسیدن به سکو در ۵ روز آموزش در موش های صحرایی. نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد بیان شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ سر می باشد.



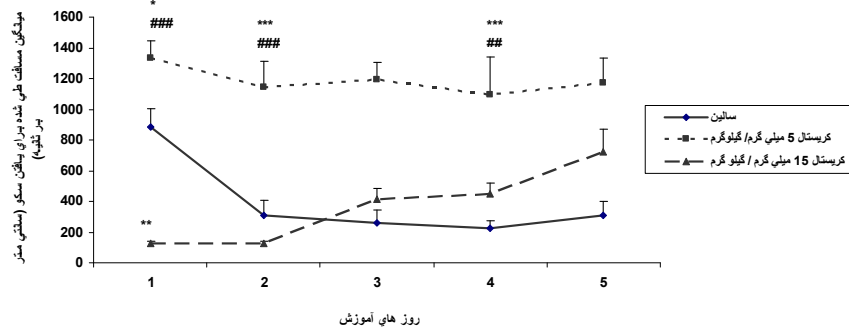
نمودار ۳: اثر تزریق درون صفاقی کراک - کوکائین در غلظت های ۵ و ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم بر مسافت طی شده جهت رسیدن به سکو در ۵ روز آموزش در موش های صحرایی. نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد بیان شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ سر می باشد.



نمودار ۴: اثر تزریق درون صفاقی کریستال مت در غلظت های ۵ و ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم بر میانگین سرعت شنا در ۵ روز آموزش در موش های صحرایی. نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد بیان شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ سر می باشد.



نمودار ۵: اثر تزریق درون صفاقی کریستال مت در غلظت های ۵ و ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم بر میانگین زمان یافتن سکو در ۵ روز آموزش در موش های صحرائی. نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد بیان شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ سر می باشد.



نمودار ۶: اثر تزریق درون صفاقی کریستال مت در غلظت های ۵ و ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم بر میانگین مسافت طی شده جهت یافتن سکو در ۵ روز آموزش در موش های صحرائی. نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد بیان شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ سر می باشد.

بحث

فضایی نشان داد. به طوری که در روز دوم ($p < 0.01$) و در روز چهارم ($p < 0.05$) سبب کاهش معنی دار حافظه نسبت به گروه کنترل گردید. یافته های ما، در زمینه دوز پایین کراک-کوکائین (5 mg/kg) تا حدودی مطابق با گزارش های پیشین است، مبنی بر اینکه ارائه حاد کوکائین در دوزهای متوسط و پایین (5 و 10 mg/kg) سبب افزایش اعمال یادگیری نسبتا ساده (مانند یادگیری اجتنابی مهاری و یادگیری اجتنابی شرطی) در حیوان می شود (۱۴-۱۵). نتایج یافته های مقاله حاضر نشان می دهند که با سپری شدن روزهای آزمایش در همه گروه ها مدت زمان پیدا کردن محل سکو توسط حیوان کاهش یافته است، که به نظر می رسد با تکرار دفعات آزمایش، یادگیری حیوان افزایش یافته و در نتیجه مدت زمان پیدا کردن سکو

در این کار پژوهشی با تزریق درون صفاقی کراک-کوکائین و کریستال مت به مدت ۵ روز تاثیر آنها روی حافظه فضایی موش های صحرائی نر با استفاده از تست ماز آبی موريس مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس آنالیز داده ها ارائه کراک-کوکائین در دوز پایین (5 mg/kg) و مقایسه آن با گروه سالین تفاوت معناداری در طی پنج روز آموزش نشان نداد. حتی تزریق کراک-کوکائین در دوز 5 mg/kg در روز اول نسبت به گروه سالین سبب کاهش مدت زمان پیدا کردن سکوی مخفی در تست ماز آبی موريس گردید که هر چند از نظر آماری معنی دار نبود ولی بیانگر افزایش حافظه می باشد. کراک-کوکائین 15 mg/kg نسبت به دوز پایین آن (5 mg/kg)، اثرات بیشتری بر تخریب حافظه

کاهش می یابد. گزارش های دیگران نیز نشان می-دهد رت هایی که پیش از آزمایش، آموزش ندیده بودند، مدت زمان شنای بیشتری برای پیدا کردن محل سکو نسبت به رت هایی که از قبل آموزش دریافت کرده بودند صرف می کردند (بدون تزریق کوکائین). همچنین گزارش شده ارائه دوزهای بالای کوکائین (۲۰ mg/kg یا ۴۰ mg/kg) سبب افزایش مدت زمان پیدا کردن سکو (تخریب حافظه فضایی) می گردد. یافته ها بیانگر این است که مدت زمان آموزش و میزان دوز کوکائین تاثیر گذار در مدت زمان لازم برای پیدا کردن محل سکو و در نتیجه حافظه فضایی می باشد (۱۶). از طرفی مطالعه اثر آموزش بر حافظه فضایی در گروه دریافت کننده کراک-کوکائین ۱۵ mg/kg نشان می دهد که بین روزهای اول و پنجم ($p < 0/001$) و روزهای اول و چهارم ($p < 0/01$) و روزهای دوم و پنجم ($p < 0/05$)، تفاوت معنا دار وجود داشت، ولی در گروه دریافت کننده کراک-کوکائین ۵ mg/kg، در روزهای اول و پنجم تفاوت معنا دار نشان نداد، که نشان می دهد تاثیر آموزش در دوز کراک-کوکائین ۱۵ mg/kg نسبت به کراک-کوکائین ۵ mg/kg قابل توجه می باشد، که نشان می دهد دوزهای پایین کراک-کوکائین اثرات قابل توجهی روی حافظه فضایی رت ها ندارد. نتیجه پژوهش های اخیر نشان می دهد که مصرف مزمن کراک-کوکائین عملکرد مناطق گیجگاهی و پیشانی را تحت تاثیر قرار می-دهد، در نتیجه عملکرد این افراد در تشکیل تفکر، حافظه و انعطاف پذیری ذهنی دچار اختلال می شود (۲). در پژوهشی دیگر مشخص شده که مصرف مداوم کراک-کوکائین به مدت سه یا چهار سال سبب اثرات سوء در قابلیت های شناختی، کاهش حافظه فضایی و کاهش سرعت مهارت های حرکتی می شود (۲). از میان ساختارهای مغزی شبکه هیپوکامپی نقش مهمی در یادگیری و حافظه فضایی بازی می کند (۱۷)، به طوری که ارائه پاداش غیرمنتظره مانند کوکائین، سبب القای یک جریان قوی دوپامین از ساختارهای دوپامینی مغز میانی از طریق منطقه تگمنتوم شکمی (VTA) به هیپوکامپ می شود (۱۸). علاوه بر این کوکائین با دوزهای بالا

تشریحی به دو بخش لایه ی سلولی گرانولار (DG) و لایه ی سلولی هرمی (CA) تقسیم می شود. گیرنده های D_1 دوپامینی در لایه ی گرانولار و بیشتر در قسمت پشتی هیپوکامپ قرار گرفته است. داده ها نشان می دهد لایه ی گرانولار در شکل گیری اولیه یادگیری در فضا عمل می کند و نورون های این لایه در اثر ارتباط بین محرک های انگیزشی (با واسطه مواد) دچار تغییرات سیناپسی دینامیک می-شوند. مهار موضعی گیرنده D_1 در لایه گرانولار سبب پیشگیری از LTP ناشی از کوکائین می شود (۲۰-۱۹). می توان استدلال کرد که دوپامین و گیرنده های آن مخصوصاً گیرنده های D_1 نقش مهم و ضروری در LTP و شکل پذیری سیناپسی ایفاء می کنند، به طوری که تشکیل و تثبیت حافظه مرتبط با کوکائین، وابسته به تغییر رونویسی پروتئین های درگیر در فسفوریلاسیون، پردازش mRNA، سنتز پروتئین جدید و سازماندهی اسکلت سلولی در هیپوکامپ می باشد (۲۱). مطابق با نتایج حاضر، گزارش های دیگر نیز نشان می دهند که دوپامین و ساختار های دوپامینی مغز نقش مهمی را در فرایند یادگیری و حافظه بازی می کنند و کوکائین به عنوان آگونیست گیرنده دوپامینی سبب اختلال در فرایند حافظه و یادگیری می شود، اما ارائه کوکائین قبل از آموزش، با افزایش ترشح دوپامین از اختلال در فرایند حافظه و یادگیری جلوگیری می کند (۲۲). به نظر می رسد مصرف کوکائین مزمن با کاهش تدریجی گیرنده های دوپامینی خصوصاً گیرنده های D_1 و تاثیر در مناطق ترشح کننده دوپامین و نیز مناطق درگیر در تشکیل و تثبیت حافظه سبب ایجاد نقص های شناختی، مثل کاهش حافظه فضایی و نقص در توجه رت ها می شود (۲۳-۲۵). کوکائین با دخالت در جنبه های مختلف عملکرد شناختی مغز، مانند توجه، سبب اختلال در حافظه فضایی رت ها می گردد. همچنین کوکائین با تغییر عوامل نوروبیولوژیکی مثلاً پروتئین-های دخیل در فرایند یادگیری و حافظه مثل CREB, C_fos, C_jun و zif268 در جسم مخطط، بر حافظه فضایی رت ها تاثیر می گذارد (۲۶-۲۹).

(۴۰mg/kg) با مهار LTP در هیپوکامپ (۱۰)، سبب اختلال در حافظه فضایی می شود. گزارش ها نشان می دهد کوکائین با اثرگذاری بر سیستم دوپامینرژیک و تداخل غیرمستقیم با سیستم گلوتاماترژیک و گیرنده های NMDA سبب مهار LTP و در نتیجه اختلال در حافظه فضایی می شود (۱۰).

در بخش دیگری از این پژوهش، بررسی اثر متآمفتامین روی حافظه و یادگیری نشان داد که کریستال مت در هر دو دوز (۵mg/kg و ۱۵) سبب کاهش حافظه در مقایسه با گروه کنترل می شود. بیشترین اثر تخریبی توسط کریستال با دوز ۱۵mg/kg به چشم می خورد. همسو با این پژوهش در گزارشی مشخص گردید، میانگین زمان لازم برای رسیدن به سکو در بین گروه های کریستال مت (با دوز ۵ و ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی داری بالا می باشد که بیانگر تخریب حافظه توسط کریستال مت است. از طرفی مشخص شد که بین دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم و گروه کنترل تفاوت معنی داری وجود ندارد که این نتیجه با یافته های حاضر مغایرت دارد (۳۰). همچنین در تحقیقی دیگر که توسط حاتمی و همکاران با دستگاه شاتل باکس انجام گرفت، مشخص گردید که کریستال در دوزهای ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم سبب کاهش حافظه می شود که بیشترین اثر تخریبی توسط کریستال با دوز ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم به چشم می خورد که با یافته های حاضر همسو می باشد (۳۱). در گزارشی دیگر اثرات تزریق مت آمفتامین در طول دوره های مختلف حاملگی بررسی و مشخص گردید دوزهای بالای کریستال مت (۱۵ و ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم) سبب تخریب حافظه در فرزندان می گردد، در حالی که دوز های پایین (۵ و ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) اثری روی عملکردهای شناختی فرزندان ندارد (۳۲). همچنین گزارش شده که تزریق مت آمفتامین در دوزهای ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم در رت های

۲۰-۱۱ روزه سبب تخریب حافظه می شود که این یافته تا حدودی با نتایج مقاله حاضر همسو می باشد (۳۳). کاهش حافظه فضایی و غیر فضایی در اثر مصرف کریستال و شیشه گزارش شده است. قشر مغز، آمیگدال و بخصوص هیپوکامپ نقش اساسی در تشکیل و ذخیره سازی حافظه ی فضایی دارند. در تحقیقی، کوچک شدن هیپوکامپ مغز و مرگ سلولی نورون ها توسط کریستال و شیشه گزارش گردیده است (۳۴). به نظر می رسد بخشی از اثرات مخرب ترکیبات مت آمفتامینی بر حافظه با القاء استرس اکسیداتیو و تغییر عملکردهای مغزی در سلول های هرمی هیپوکامپ باشد (۳۵).

گزارش شده استفاده مزمن و طولانی مدت از مت آمفتامین ها با کاهش محتوای دوپامین سبب ایجاد نوروٹوکسی سیتی می گردد (۳۶-۳۷). همچنین در تحقیقی دیگر نشان داده شد استفاده از مت آمفتامین در مدل های حیوانی به دلیل تولید گونه های باز فعال سبب ایجاد نوروٹوکسی سیتی می شود. مرگ نورون ها از طریق فرآیندی شبیه آپوپتوز از دیگر اثرات آسیب رسان آمفتامین ها بر سیستم عصبی است (۳۸-۳۹).

در پژوهش حاضر، به صورت مقایسه ای اثرات کریستال مت و کراک- کوکائین به عنوان دو ماده مخرب و روان گردان بر حافظه فضایی مورد بررسی قرار گرفت. مشخص گردید تحریک سیستم عصبی توسط کریستال مت در دوزها و دوره زمانی مشخص و یکسان، اثر تخریبی بیشتری روی حافظه فضایی نسبت به کراک- کوکائین دارد.

تقدیر و تشکر

مقاله حاضر مستخرج از پایان نامه دانشجویان کارشناسی ارشد بوده و بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه تبریز در تامین اعتبارات لازم قدردانی می گردد.

منابع مورد استفاده

1. Brown, E., Prager, J., Lee, H., Ramsey, R. G., 1992. CNS complications of cocaine abuse: prevalence, pathophysiology, and neuroradiology. *Am J Radiol* 159: 137-147.
2. Hoff, A., Riordan, H., Morris, L., Cestaro, V., wieneke, M., 1996. Effects of crack cocaine on neurocognitive function. *Psychiatry Research* 60(2-3): 167-76.
3. Strickland T. L., Mena, I., Villanueva-Meyer, J., Miller, B., Cummings, J., Mehringer, C. M., Satz, P., Myers, H., 1993. Cerebral perfusion and neuropsychological consequences of chronic cocaine use. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 5(4): 419-27.
4. Parrott, A. C., Milani, R. M., Parmar, R., Turner, J. D., 2001. Recreational ecstasy/MDMA and other drug users from the UK and Italy: psychiatric symptoms and psychobiological problems. *Psychopharmacol* 159 (1): 77-82.
5. Earles, C., Schenk, J. O., 1999. Multi-substrate mechanism for the inward transport of dopamine by the human dopamine transporter expressed in HEK cells and its inhibition by cocaine. *Synapse* 33: 230-8.
6. Wickens, J. R., Horvitz, J. C., Costa, R. M., Killcross, S., 2007. Dopaminergic mechanisms in actions and habits. *J Neurosci* 27(31): 8181.
7. Jay, T. M., 2003. Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Prog Neurobiol* 69(6): 375-90.
8. De Leonibus, E., Oliverio, A., Mele, A., 2005. A study on the role of the dorsal striatum and the nucleus accumbens in allocentric and egocentric spatial memory consolidation. *Learn Mem* 12: 491-503.
9. Packard, M. G., Vecchioli, S. F., Schroeder, J. P., Gasbarri, A., 2001. Task-dependent role for dorsal striatum metabotropic glutamate receptors in memory. *Learn Mem* 8: 96-103.
10. Smith, D. A., Browning, M., Dunwiddie, T. V., 1993. Cocaine inhibits hippocampal long-term potentiation. *Brain Res* 608: 259-65.
11. Jun-ichi, I., Kaori, Y., Taro, A., Yoshimi, M., Yoshio, G., 2006. Differential effects of methamphetamine and cocaine on behavior and extracellular levels of dopamine and 3, 4-dihydroxyphenylalanine in the nucleus accumbens of conscious rats. *European Journal of Pharmacology* 549: 84-90.
12. Chang, L., Ernst, T., Speck, O., Patel, H., De Silva Leonido-Yee, M., Miller, E. N., 2002. Perfusion MRI and computerized cognitive test abnormalities in abstinent methamphetamine users. *Psychiatry Res* 114: 65-79.
13. Giralt, A., Saavedra, A., Carretón, O., Xifró, X., Alberch, J., Pérez-Navarro, E., 2011. Increased PKA signaling disrupts recognition memory and spatial memory: role in Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 20(21): 4232-47.
14. Silva, A. J., Giese, K. P., Fedorov, N. B., Frankland, P. W., Kogan, J. H., 1998. Molecular, cellular and neuroanatomical substrates of place learning. *Neurobiol Learn Mem* 70: 44-61.
15. Spear, L. P., Frambes, N. A., Kirstein, C. L., 1989. Fetal and maternal brain and plasma levels of cocaine and benzoylecgonine following chronic subcutaneous administration of cocaine during gestation in rats. *Psychopharmacology (Berlin)* 97: 427-31.
16. Phillip, L., Quirk, R., Richards, W., 2001. Subchronic cocaine produces training paradigm-dependent learning deficits in laboratory rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 68: 545-553.
17. Fremouw, T., Jackson-Smith, P., Kesner, R. P., 1997. Impaired place learning and unimpaired cue learning in hippocampal-lesioned pigeons. *Behav Neurosci* 111: 963-75.
18. Lewis, D. A., Melchitzky, D. S., Sesack, S. R., Whitehead, R. E., Auh, S., Sampson, A., 2001. Dopamine transporter immunoreactivity in monkey cerebral cortex: regional, laminar, and ultrastructural localization. *Journal of Comparative Neurology* 432: 119-136.
19. Tang, J., Dani, J. A., 2009. Dopamine enables in vivo synaptic plasticity associated with the addictive drug nicotine. *Neuron* 63 (5): 673-682.
20. Krasnova, I. N., Li, S. M., Wood, W. H., McCoy, M. T., Prabhu, V. V., Becker, K. G., Katz, J. L., Cadet, J. L., 2008. Transcriptional responses to reinforcing effects of cocaine in the rat hippocampus and cortex. *Genes Brain Behav* 7 (2): 193-202.
21. Willuhn, I., Steiner, H., 2008. Motor-skill learning in a novel running-wheel task is dependent on D1 dopamine receptors in the striatum. *Neuroscience* 153: 249-58.
22. Wickens, J. R., Horvitz, J. C., Costa, R. M., Killcross, S., 2007. Dopaminergic mechanisms in actions and habits. *J Neurosci* 27(31): 8181-3.

23. Choi, W. Y., Balsam, P. D., Horvitz, J. C., 2005. Extended habit training reduces dopamine mediation of appetitive response expression. *J Neurosci* 25(29): 6729–33.
24. Ardila, A., Rosselli, M., Strumwasser, S., 1991. Neuropsychological deficits in chronic cocaine abusers. *Int J Neurosci* 57: 73-9.
25. Bhat, R. V., Cole. A. J., Baraban, J. M., 1992. Chronic cocaine treatment suppresses basal expression of zif 268 in rat forebrain: in-situ hybridization studies. *J Pharmacol Exp Ther* 263: 343-9.
26. Hope, B., Kosofsky, B., Hyman, S. E., Nestler, E. J., 1992. Regulation of immediate early gene expression and AP-1 binding in the rat nucleus accumbens by chronic cocaine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 5764-8.
27. Moratalla, R., Vickers, E. A., Robertson, H. A., Cochran, B. H., Grabbier, A. M., 1993. Coordinate expression of c-fos and jun B is induced in the rat striatum by cocaine. *J Neurosci* 13: 423- 33.
28. Nestler, E.J, Bergson, C.M, Gultart, X., Hope, B.T., 1993. Regulation of neural gene expression in opiate and cocaine addiction. *NIDA Res Monogr* 125:92-116.
29. Yan-Jiong, Chen, Yan-Ling, Liu, Qing, Zhong, Yan-Fang, Yu, Hong-Liang, Su, Haroldo, A., Toque, Yong-Hui, Dang, Feng, Chen, Ming Xu, TengChen., 2012. Tetrahydropalmatine protects against methamphetamine-induced spatial learning and memory impairment in mice. *Neurosci Bull* 28(3): 222-232.
30. Hatami H, Babri Sh, Garebagei P., 2010. Comparative study of interaperitoneal injection of ecstasy, crystal, glass and heroine on passive avoidance learning in male rats. *Journal of psychology-university of Tabriz*. 5 (19). 67-47.
31. Acuff-Smith, K. D., Schilling M. A., Fisher, J. E, Vorhees, C. V., 1996. Stage-specific effects of prenatal d-methamphetamine exposure on behavioral and eye development in rats. *Neurotoxicol. Teratol* 18: 199–215.
32. Williams, M. T., Morford, L. L, Wood, S. L, Wallace, T. L., Fukumura, M., Broening, H. W., Vorhees, C. V., 2003. Developmental D- methamphetamine treatment selectively induces spatial navigation impairments in reference memory in the Morris water maze while sparing working memory. *Synapse* 48: 138–148.
33. Cadet, J.L, Jayanthi, S., Deng, X., 2003. Speed kills: cellular and molecular bases of methamphetamine-induced nerve terminal degeneration and neuronal apoptosis. *FASEB J* 17: 1775–1788.
34. Cerretani, D., Bello, S., Cantatore, S., Fiaschi, A.I., Montefrancesco, G., Neri, M., Pomara, C., Riezzo, I., Fiore, C., Bonsignore, A., Turillazzi, E., Fineschi, V., 2011. Acute administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) induces oxidative stress, lipoperoxidation and TNF α -mediated apoptosis in rat liver. *Pharmacol Res* 64(5): 517- 27.
35. Nagai, T., Takuma, K., Dohniwa, M., Ibi, D., Mizoguchi, H., Kamei, H., Toshitaka, N., Kiyofumi, Y., 2007. Repeated methamphetamine treatment impairs spatial working memory in rats: reversal by clozapine but not haloperidol. *Psychopharmacology(Berl)* 194: 21–32.
36. Marshall, J.F, Belcher, A.M, Feinstein, E.M, O'Dell, S.J., 2007. Methamphetamine- induced neural and cognitive changes in rodents. *Addiction* 102 (Suppl 1): 61–69.
37. Davidson, C., Gow, A.J, Lee, T.H, Ellinwood, E.H., 2001. Methamphetamine neurotoxicity: necrotic and apoptotic mechanisms and relevance to human abuse and treatment. *Brain Res. Rev* 6(1): 1–22.
38. Escubedo, E., Chipana, C., Pe'rez-Sa'nchez, M., Camarasa, J., Pubill, D., 2005. Methyllycaconitine Prevents Methamphetamine-Induced Effects in Mouse Striatum: Involvement of 7 Nicotinic Receptors. *J. Pharm. Exp. Ther* 315(2): 658–667.