IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱۴۰۲، دوره ۷، پیاپی ۱۷، صفحه ۲۵۹-۲۵۰

مقاله پژوهشی

تاثیر تحریک مسیر شافر جانبی هیپوکامپ با فرکانس بالا بر تثبیت حافظه فضایی در موش‌های آزمایشگاهی نر

تارا عسگری[۱،۲]، کریم عسگری مبارکه[۲]، محمد سیاح[۱]، حمید غلامی پوربدیع[۱*]

۱. بخش فیزیولوژی و فارماکولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
۲. دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

دریافت: ۲۹ بهمن ۱۴۰۲ پذیرش: ۲۳ اسفند ۱۴۰۲

چکیده

زمینه و هدف: یک یادگیری جدید زمانی به حافظه طولانی مدت سپرده می‌شود که فرایند تثبیت حافظه را طی کند. بعد از یادگیری، زمانیکه فرد در حالت استراحت یا خواب است، امواج تیز ریپل (sharp wave ripples) در لوب گیجگاهی شکل می‌گیرد. در لایه مولکولی هیپوکامپ ظهور این امواج با پلاستیسیته سیناپسی و تثبیت حافظه درارتباط است. این مطالعه به بررسی اثر تحریک الکتریکی مسیر شافر جانبی هیپوکامپ با فرکانس بالا بر تثبیت حافظه در حیوان هوشیار می‌پردازد.

روش‌ها: با کمک جراحی استرئوتاکسی الکترودهای تحریکی در مسیر شافر جانبی و الکترودهای ثبت در ناحیه CA1 در موش‌های نر نژاد ویستار کاشته و بعد از تایید ثبت الکتروفیزیولویک، توسط سیمان دندانپزشکی به جمجمه ثابت شدند. بعد از بهبودی، یادگیری فضایی با استفاده از ماز آبی موریس طی سه روز متوالی ایجاد شد. تحریک الکتریکی (با فرکانس ۲۰۰ هرتز) دو ساعت بعد از هر جلسه یادگیری (پس-یادگیری) انجام شد و در روز چهارم حافظه فضایی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تحریک مسیر شافر جانبی با فرکانس بالا باعث تقویت فزاینده دامنه اسپایک تجمعی در CA1 شد و تقویت سیناپسی طولانی مدت را به همراه داشت. اما تست رفتاری نشان داد که تحریک مسیر شافر جانبی تغییری در یادگیری و حافظه فضایی نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد.

نتیجه‌گیری: این یافته‌ها نشان می‌دهد که تحریک با فرکانس بالا در مسیر شافر جانبی باعث تقویت حافظه نمی‌شود و تقویت سیناپسی شکل گرفته در ناحیه CA1 لزوما منجر به بهبود حافظه نمی‌شود.

واژه‌های کلیدی: امواج ریپل، پلاستیسیته سیناپسی، حافظه فضایی، هیپوکامپ، یادگیری

مقدمه

حافظه یکی از فرایندهای مهم شناختی است که اطلاعات را طی فرایندهای کدگذاری، کسب، تثبیت و بازخوانی پردازش می‌کند. این روند مهم شناختی در بیماران مبتلا به آلزایمر و دمانس مختل می‌شود و زندگی فرد را با تهدید مواجه می‌سازد. تاکنون استراتژی درمانی موفقی برای این بیماران به دست نیامده است. اخیرا تحریک عمیق مغز (DBS)[۱] به عنوان یک درمان امیدوارکننده برای اختلال شناختی در انواع اختلالات عصبی، از جمله بیماری آلزایمر و بیماری پارکینسون مطرح شده است [۱]. در این راستا، تاثیر تحریک عمیق مغز در تثبیت حافظه، به ویژه در حافظه فضایی مورد توجه محققین است. در مطالعات اخیر، تحریک عمیق مغز با فرکانس بالا و پایین در ناحیه هیپوکامپ، منطقه‌ای که در تثبیت حافظه فضایی نقش دارد، انجام شده است و نتایج این مطالعات نشان داده است که تحریک عمیق مغز می‌تواند تثبیت حافظه فضایی را بطور وابسته به فرکانس تقویت کند [۲]. با دستیابی به الگوی درست تحریک عمیق مغز در جهت تقویت عملکرد شناختی و حافظه فضایی، می‌توانیم به استفاده از این تکنیک در درمان اختلالات عصبی امیدوار باشیم [۳].

[1] Deep brain stimulation

* نویسنده مسئول مکاتبات: h_gholamipour@pasteur.ac.ir (ORCID: 0000-0002-7634-7428)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

در سال‌های اخیر، محققان گام‌های مهمی در درک مکانیسم‌های زیربنایی تثبیت و بازیابی حافظه برداشته‌اند که حاصل تلاش آنها منجر به توسعه تکنیک‌های مختلفی برای هدف‌گیری انتخابی و تعدیل خاطرات گذشته شده است، از جمله تحریک عمیق مغز (DBS)، اپتوژنتیک، و مداخلات دارویی. این تکنیک ها در مطالعات پیش بالینی امیدوارکننده بوده‌اند و اکنون در کارآزمایی‌های بالینی برای توانایی آنها در حذف انتخابی یا بهبود حافظه تحت مطالعه هستند. توانایی حذف یا بهبود انتخابی خاطرات، زمینه‌ای بسیار جالب در علوم اعصاب است، در اختلالات عصبی مانند اختلال استرس پس از سانحه (PTSD)[2] و در بیماری‌های‌تخریب‌کننده عصبی مانند آلزایمر و پارکینسون، اختلال حافظه می‌تواند به شدت بر کیفیت زندگی بیمار تأثیر بگذارد، بنابراین دستیابی به روشی جهت پاک کردن یا بهبود حافظه در این بیماران از اهمیت به سزایی برخوردار است [۴]. ریپل‌ها (SWR)[3] امواجی با دامنه نسبتاً بزرگ با فرکانس بالا (۱۵۰ تا ۲۵۰ هرتز) هستند که از امواج ویژه هیپوکمپی محسوب می‌شوند. این امواج در هنگام هوشیاری همراه با بی‌حرکتی، انجام برنامه‌ریزی حرکتی، و همچنین در زمان خواب با موج آهسته به صورت موضعی در ناحیه هیپوکمپ ایجاد می‌گردند. تحقیقات اخیر نشان داده است که SWR ها نقش مهمی در تثبیت خاطرات دارند، به ویژه با هماهنگ کردن بازپخش فعالیت عصبی که در طول تجربه قبلی رخ داده است [۵].

تحریک با فرکانس بالا (HFS)[4] تکنیکی است که در تحریک عمقی مغز استفاده می‌شود که شامل ارسال پالس‌های الکتریکی با فرکانس بالا به مناطق خاصی از مغز است. مشخص شده است که تحریک با فرکانس بالا در هیپوکامپ باعث القای ریپل‌ها و افزایش قدرت آنها می شود، که نشان می دهد تحریک با فرکانس بالا می‌تواند فعالیت عصبی دخیل در تثبیت حافظه را القاء نماید [۶]. مکانیسم دقیق تعامل ریپل‌ها و تحریک با فرکانس بالا برای تقویت حافظه هنوز مشخص نیست، اما اعتقاد بر این است که باز پخش هماهنگ فعالیت عصبی در طول ریپل‌ها ممکن است به تقویت اتصالات بین نورون‌ها (سیناپس‌ها) و در نتیجه تقویت حافظه کمک کند. بنابراین، استفاده از تحریک با فرکانس بالا برای القای ریپل‌ها ممکن است کاربردهای درمانی برای اختلالاتی که بر حافظه تأثیر می‌گذارند مانند بیماری آلزایمر، داشته باشد [۷]. برخی از مطالعات امکان القای امواج تیز ریپل با استفاده از تحریک فرکانس بالا را بررسی کرده‌اند. به‌عنوان‌مثال، یک مطالعه روی موش‌های آزمایشگاهی نشان داد که امواج تیز ریپل القا شده‌ی ناشی از تحریک با فرکانس بالا مشابه موارد مشاهده شده در طول خواب است [۸] . همچنین بران و همکاران نشان دادند که تحریک مسیر پرفورنت با فرکانس بالا پیش از پروب (به‌خاطرآوری) به‌صورت وابسته به NMDA باعث تضعیف حافظه می‌شود [۹].

بااین‌حال نتایج بدست آمده از اثرات تحریک با فرکانس بالا بر تثبیت حافظه متناقض است؛ درحالی‌که برخی از مطالعات نشان داده‌اند که تحریک با فرکانس بالا می‌تواند تثبیت حافظه را افزایش دهد، برخی دیگر اثرات مختلط یا حتی منفی را گزارش کرده‌اند. برای مثال، یک مطالعه روی موش‌های آزمایشگاهی نشان داد که تحریک فرکانس بالا اگر روی هیپوکامپ اعمال شود، تثبیت حافظه فضایی را مختل می‌کند [۱۰]. مطالعه دیگری بر روی موش‌ها نشان داد که تحریک فرکانس بالا اعمال شده بر روی شکنج دندانه‌ای هیچ تاثیری بر تثبیت حافظه ندارد [۱۱]. این نتایج ترکیبی نشان می‌دهد که اثرات تحریک فرکانس بالا بر تثبیت حافظه پیچیده است و به عوامل مختلفی مانند زمان و مکان تحریک و الگوی تحریک بستگی دارد. باتوجه‌به این‌که ریپل‌ها بعد از یادگیری یک تکلیف جدید و در زمان خاصی در ناحیه گیجگاهی رخ می‌دهند. ازطرفی مطابق با مطالعات قبلی که نشان داده اند تحریک با فرکانس بالا میتواند تقلیدی از ایجاد این امواج در نواحی مغزی مانند هیپوکامپ باشد. سوال اینجاست که آیا بعد از آموزش یک تکلیف فضایی تحریک ناحیه CA1 پشتی با فرکانس بالا می‌تواند باعث تقویت حافظه گردد یا خیر؟ بر این اساس این مطالعه به بررسی اثر تحریک با فرکانس بالای مسیر شافرکولترال بر تثبیت حافظه‌ی فضایی در موش‌های آزمایشگاهی نر پرداخته است.

مواد و روش‌ها

حیوانات و شرایط آزمایشگاهی

۲۶ سر موش به وزن ۲۵۰-۲۲۰ گرم صحرایی نر نژاد ویستار خریداری شده از انستیتو پاستور ایران، به طور تصادفی انتخاب شد. هر چهار موش، پیش از جراحی در یک قفس

[2] Post-Traumatic Stress Disorder
[3] Sharp wave ripples
[4] High Frequency Stimulation

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

بزرگ و پس از جراحی به طور جداگانه در قفسه‌های کوچک قرار گرفتند. در طول پروژه حیوانات در دمای ۲ ± ۲۲ درجه سانتیگراد و تحت چرخه نوری استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. غذا و آب به طور آزاد در دسترس حیوانات بود. لازم به ذکر است در تمامی مدت آزمایش با حیوانات مطابق با موازین بین‌المللی اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاه و مصوب کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه اصفهان با شناسه اخلاق IR.UI.REC.1401.123 رفتار شده است.

طراحی آزمایش

گروه‌های آزمایشی این پژوهش عبارت بودند از: (۱) گروه سالم (شامل ۸ سر رت)، (۲) گروه کنترل (شاهد، شامل ۸ سر رت) که جراحی الکترودگذاری در آنها انجام می‌شد اما حیوانات تحریکی دریافت نمی‌کردند و (۳) گروه تحریک شده (شامل ۱۰ سر رت).

جراحی و الکترودگذاری

حیوان توسط تزریق مخلوطی از کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۳ میلی‌گرم/کیلوگرم) به‌صورت داخل صفاقی بیهوش شد. بعد از بیهوش شدن کامل، در دستگاه استریوتاکسی قرار می‌گرفت به طوری که میله‌های گوشی[5] کاملا در سوراخ گوش و دندان‌های پیشین داخل سوراخ میله دندانی قرار گیرد. سپس بر طبق مختصات هیپوکامپ، قدامی-خلفی: ۲/۸ میلیمتر از برگما؛ میانی-جانبی: ۱/۸ میلی متر از خط میانی؛ شکمی-پشتی :۲/۸-۲/۶ میلیمتر از سطح جمجمه، بر مبنای اطلس پاکسینوس و واتسون، الکترودگذاری در ناحیه CA1 جهت ثبت پتانسیل‌های میدانی برانگیخته قرار گرفت. مختصات الکترود تحریک در مسیر شافر کولترال عبارت بود از: قدامی-خلفی: ۳/۱ میلیمتر از برگما؛ میانی -جانبی: ۳/۱ میلی متر از خط میانی؛ شکمی-پشتی :۳-۲/۸ میلیمتر از سطح جمجمه. هر دو الکترود به آرامی تا زمانیکه یک سیگنال سیناپسی استاندارد حاصل شود، جابجا می‌شدند. پس از یک دوره تثبیت ۳۰ دقیقه ای، پروتکل ثبت شروع شد. پتانسیل‌های میدانی توسط یک جریان مربع تک فازی ۰/۲ میلی‌ثانیه با استفاده از یک استیمولاتور-ایزولاتور (A365، WPI، ایالات متحده آمریکا) برانگیخته شدند. سپس آن‌ها با استفاده از تقویت‌کننده تفاضلی (DAM 80, WPI, USA) تقویت و فیلتر شدند (بین ۱ هرتز و ۳ کیلوهرتز) و توسط یک نرم‌افزار ساخت شرکت پرتو دانش (Biochart) تجزیه و تحلیل شدند. دامنه بین اولین صعود مثبت و منفی ترین نقطه به‌عنوان دامنه PS اندازه‌گیری شد. منحنی ورودی/خروجی (I/O) دامنه PS در برابر شدت جریان رسم شد. یک تحریک آزمایشی با شدت ۴۰ درصد حداکثر پاسخ به‌دست‌آمده از منحنی I/O هر ۵ دقیقه به‌مدت ۳۰ دقیقه برای ثبت فعالیت سیناپسی پایه اعمال شد. تحریک فرکانس بالا (HFS)، متشکل از ۱۰ قطار ۲۰ پالسی در ۲۰۰ هرتز با ۸۰ درصد حداکثر شدت تحریک، برای القای LTP استفاده شد. معیار القاء LTP حداقل ۲۵ درصد افزایش دامنه PS در مقایسه با خط پایه بود [۱۲]. سپس الکترودها در محل خود با سیمان دندانپزشکی ثابت شدند و یک رابط به منظور تحریک الکتریکی در زمان بیداری حیوان روی جمجمه قرار گرفت. بعد از دوره بهبودی به‌مدت یک هفته، حیوانات وارد مراحل بعدی آزمایش شدند.

ماز آبی موریس

برای ارزیابی یادگیری و حافظه فضایی موش‌ها از آزمون ماز آبی موریس استفاده شد. ماز آبی شامل یک استخر (قطر ۱۵۵ سانتی‌متر) بود که با آب لوله کشی (۲ ± ۲۲ درجه سانتیگراد) تا عمق ۲۰ سانتی متری لبه تانک پر شده بود. یک سکوی پلکسی شفاف (۳۰ سانتی متر ارتفاع و ۱۰ سانتی متر قطر) در عمق ۱/۵ سانتی متری زیر سطح آب در ربع شرقی مخزن (ربع هدف Q_1) قرار داشت. حیوانات به‌طور تصادفی از جهات مختلف در آب رها شدند. حرکات حیوانات توسط یک دوربین CCD (شرکت پاناسونیک، ژاپن)، آویزان از سقف بر روی دستگاه MWM مانیتور و حرکت آن‌ها توسط نرم‌افزار Ethovision (نسخه XT۷، هلند)، بطور خودکار ردیابی می‌شد [۱۳].

سازگاری با محیط

یک روز قبل از آموزش، به حیوانات اجازه داده شد تا به مدت یک دقیقه در تانک بدون سکو شنا کنند تا با محیط سازگار شوند.

[5] Ear bar

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

حافظه فضایی مرجع و یادگیری

این آزمون شامل ۳ روز تمرین، ۴ کارآزمایی با فواصل بین ۱۰ دقیقه‌ای در هر روز بود. این سکو در ربع شرقی (ربع هدف، Q_1) تعبیه شده بود و در طول روزهای آموزشی بدون تغییر باقی ماند. حیوانات به‌طور تصادفی (در حالی که رو به دیوار مخزن بودند) از ۴ مکان مختلف انتخاب شده از شمال، جنوب، غرب و جنوب شرقی بین آزمایشات رها شدند. موش ها هر روز یک جلسه چهار تمرینی را به‌مدت ۳ روز متوالی دریافت کردند. حیوانات ۶۰ ثانیه برای شناکردن و پیداکردن سکو زمان داشتند. در غیراین‌صورت، آن‌ها را به سمت سکو هدایت کرده و اجازه داشتند به‌مدت ۱۰ ثانیه روی آن استراحت کنند. در روز چهارم، آزمایش پروب، سکو خارج شد و حیوانات از جهت مخالف (۱۸۰°) به محل سکو رها شدند و اجازه داشتند به‌مدت یک دقیقه شنا کنند. مدت زمان سپری شده تا پیداکردن سکوی پنهان، مسافت طی‌شده، زمان صرف‌شده در هر ربع، و سرعت شنا برای تجزیه و تحلیل بعدی ثبت شد [۱۳].

تست بینایی

پس از آزمایش پروب، سکو از سطح آب بالا آورده و با فویل آلومینیومی روشن پوشانده شد و به‌ترتیب در هر چهار ربع قرار گرفت. در هر آزمایش، موش‌ها از ربع دایره مخالف به داخل آب رها شدند و یک دقیقه فرصت داشتند تا سکوی قابل مشاهده را پیدا کنند. تمام آزمایش ها در ساعت ۰۹:۰۰ تا ۱۲:۰۰ صبح انجام شد.

تحریک الکتریکی با فرکانس بالا بعد از آموزش[6] (یادگیری مرجع) در ماز آبی موریس

۱۲۰ دقیقه بعد از یادگیری رفتاری در هر روز، در حالیکه حیوان آرام و در حال استراحت بود، اعمال می‌شد. مسیر شافر جانبی با فرکانس بالا تحریک می‌شد. پنج دقیقه بعد از اعمال تحریک، پتانسیلهای میدانی برانگیخته با همان شدت تحریک ۴۰ درصد ماکزیمم ثبت شدند. پروتکل تحریک تک پالس (موج مربعی به‌مدت ۰/۲ میلی‌ثانیه، ۰/۱ هرتز) در حیوان بیهوش برای جایگذاری الکترود و فرکانس بالا (۲۰۰ هرتز، شدت ۸۰ درصد ماکزیمم، ۱۰ قطار ۲۰ پالسی با فواصل ۱۰ ثانیه) در موش هوشیار استفاده گردید.

[6] Post-training

تجزیه و تحلیل آماری

با استفاده از از نرم‌افزار گراف‌پد پریسم (نسخه ۸) داده‌ها مورد آنالیز قرار گرفت. بعد از اطمینان از توزیع نرمال داده‌ها، از واریانس یک‌طرفه و دوطرفه به‌ترتیب با آزمون تعقیبی توکی و بون‌فرونی گروه‌های مختلف با هم مقایسه شدند. سطح معنی‌داری $p < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. همه نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار معیار بیان شد.

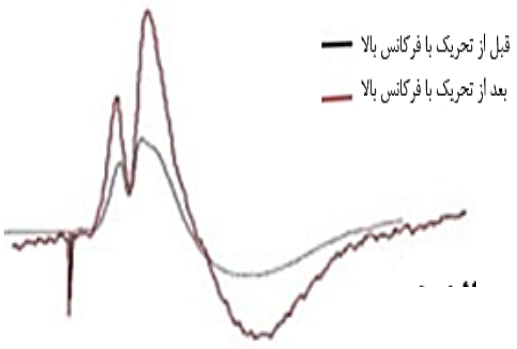
یافته‌ها

تحریک الکتریکی با فرکانس بالا در مسیر شافر جانبی باعث تقویت شکل‌پذیری سیناپسی بلند مدت می‌شود.

شکل ۱ نمونه‌ای از پاسخ‌های القایی در CA1 قبل و بعد از تحریک با فرکانس بالای مسیر شافر جانبی را نشان می‌دهد. تحریک مسیر شافر جانبی با فرکانس بالا باعث افزایش دامنه اسپایک تجمعی در CA1 شد به‌عبارتی باعث پلاستیسیته طولانی مدت در این ناحیه گردید.

تحریک ناحیه CA1 هیپوکامپ با فرکانس بالا تاثیری بر یادگیری و حافظه فضایی نداشت

یادگیری فضایی طی سه روز تمرین انجام و درروز چهارم، حافظه ارزیابی شد. آنالیز واریانس دو طرفه میزان تاخیر زمانی تا یافتن سکو، اختلاف معنی‌داری را در فاکتور زمان ($p < ۰/۰۰۰۱$) نشان داد، اما در فاکتور درمان و فاکتور تعامل



شکل ۱- تحریک با فرکانس بالا در ناحیه CA1 هیپوکمپ باعث افزایش دامنه اسپایک تجمعی می‌شود. نمونه‌ای از پاسخ‌های میدانی برانگیخته در ناحیه CA1 قبل و بعد از تحریک با فرکانس بالای مسیر شافر جانبی (موج مشکی قبل و موج قهوه‌ای بعد از اعمال تحریک HFS).

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

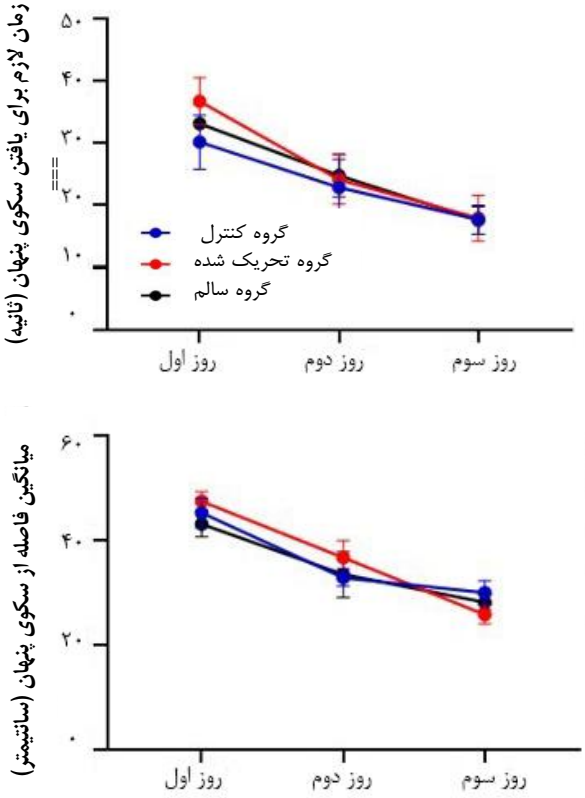
زمان و درمان اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($p > ۰/۰۵$). تفاوت معنی‌داری در تاخیر زمانی تا یافتن سکوی پنهان بین گروه‌های آزمایشی کنترل (شاهد) و سالم مشاهده نشد (نمودار ۱الف) که بیانگر این است صرفا قرارگیری الکترودها در ناحیه CA1 تاثیری در آزمون یادگیری فضایی نداشت. همچنین طبق پس‌آزمون بونفرونی هیچ تغییر معنی‌داری بین گروه تحریک شده با سایر گروه‌ها مشاهده نشد ($p > ۰/۰۵$). علاوه‌بر این، در روزهای آموزش تفاوت معنی‌داری در فاصله شنا از سکوی پنهان در فاکتور درمان و تعامل، بین گروه‌ها مشاهده نشد. اما در فاکتور زمان اختلاف معنی‌دار بود (نمودار ۱ب). همچنین طبق پس آزمون بونفرونی هیچ تغییر معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد ($p > ۰/۰۵$).

در آزمون روز پروب، همانطورکه در نمودار ۲الف دیده می‌شود، آنوای یک‌طرفه نشان داد که تحریک با فرکانس بالا در مسیر شافر جانبی مدت زمان سپری شده در ربع دایره هدف را در مقایسه با گروه کنترل و سالم تغییر نداد ($p > ۰/۰۵$). همچنین تفاوت معنی‌داری در میانگین فاصله شنا کردن از سکوی پنهان بین گروه دریافت‌کننده تحریک و کنترل و سالم دیده نشد ($p > ۰/۰۵$) (نمودار ۲ب). نمودار ۲ج همچنین نشان می‌دهد که هیچ تفاوتی از نظر سرعت شناکردن در آزمون پروب در بین گروه‌ها وجود ندارد ($p > ۰/۰۵$).

بحث

در این مطالعه تحریک با فرکانس بالا بعد از آموزش و در زمانی که موش در حالت استراحت بود انجام شد با این هدف که تقلید کننده امواج ریپل باشد. نتایج نشان داد که تحریک مسیر شافر جانبی با فرکانس بالا باعث تقویت فزاینده دامنه اسپایک های تجمعی در CA1 شد اما این تحریک الکتریکی باعث تقویت یادگیری و حافظه فضایی نشد و بدون اثر بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تقویت سیناپسی در مسیرهای گلوتاماترژیک لزوما به معنی بهبود حافظه نیست. ازطرفی این تحریک باعث تخریب حافظه هم نشد. به‌نظر می‌رسد القاء امواج شبه ریپل محدود به مسیر شافر جانبی در هیپوکامپ خلفی با اینکه باعث تقویت پلاسیتیته سیناپسی در روزهای متوالی گردید اما نمی‌تواند حافظه را تقویت نماید. شاید القاء این امواج در سطح وسیعتری از هیپوکامپ بتواند حافظه را تحت تاثیر قرار دهد که در مطالعات بعدی باید مد نظر قرار گیرد. باتوجه‌به این‌که امواج ریپل بیشتر در هیپوکامپ شکمی جوندگان ثبت شده است بهتر است تاثیر تحریک با فرکانس بالا در هیپوکامپ شکمی بر انواع حافظه نیز در آینده بررسی گردد.

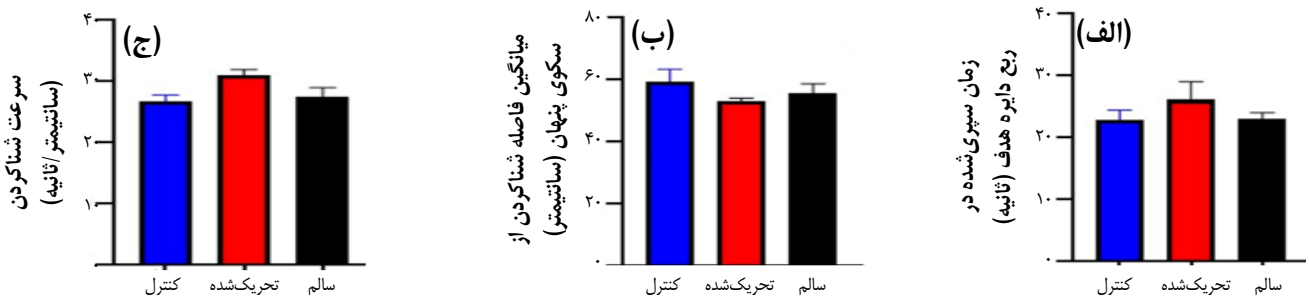
امواج تیز ریپل را به‌عنوان یکی از عوامل اصلی تثبیت حافظه می‌دانند. آن‌ها در هنگام استراحت رخ می‌دهند و بخش های وسیعی از نئوکورتکس را درگیر می‌کنند. این موج‌ها شبکه حالت پیش‌فرض (DMN)[7] را فعال می‌کنند [۱۴] که با رویابینی روزانه و یادآوری مرتبط است. ویلسون و مک ناتون[8] (۱۹۹۴) از اولین کسانی بودند که نشان دادند امواج ریپل خواب تجارب گذشته را تکرار می‌کنند. هنگامی که از تشکیل امواج



نمودار ۱- تاثیر تحریک مسیر شافر جانبی با فرکانس بالا بر یادگیری فضایی در ماز آبی موریس. الف) تفاوت معنی‌داری در مدت زمان لازم جهت یافتن سکوی پنهان بین گروه‌های آزمایشی مشاهده نشد. ب) تفاوت معنی‌داری در میانگین فاصله شناکردن از سکوی پنهان بین موش‌هایی که تحریک با فرکانس بالا دریافت کردند در مقایسه با گروه سالم و کنترل دیده نشد. ۱۰ موش در گروه دریافت‌کننده تحریک الکتریکی، ۸ موش در گروه کنترل، و ۸ موش در گروه سالم.

[7] Default Mode Network
[8] Matthew A. Wilson and Bruce L. McNaughton

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



نمودار ۲- تأثیر تحریک با فرکانس بالا مسیر شافر جانبی برحافظه فضایی در ماز آبی موریس. الف) تحریک با فرکانس بالا زمان سپری شده در ربع دایره هدف را در مقایسه با گروه کنترل افزایش نداد. ب) میانگین فاصله تا سکو در گروهی که تحریک با فرکانس بالا را دریافت کرد نسبت به گروه کنترل تغییری نکرد. ج) تفاوت معناداری در سرعت شنا کردن بین گروه‌ها وجود نداشت. ۱۰ موش در گروه تحریک شده، ۸ موش در گروه کنترل، و ۸ موش در گروه سالم.

ریپل پس از یادگیری، در خواب جلوگیری شود، در دفعات بعد با شدت بیشتری ظاهر می‌شوند [۱۴]. این نشان‌دهنده کنترل هموستاتیک امواج ریپل است که با نقش آن‌ها در تسهیل یادگیری سازگار است.

ژراردو[9] و همکاران (۲۰۰۹) شواهدی ارائه دادند که سرکوب ریپل‌های خواب، به‌خاطرآوری حافظه‌ی فضایی یاد گرفته شده را مختل می‌کند. این یافته به‌خوبی با چندین آزمایش ثابت شده است [۱۵]. فرناندز–روئیز[10] و همکاران (۲۰۱۹) [۱۶] توانستند مدت ریپل را طولانی‌تر کنند و نشان دادند که طولانی‌شدن آن عملکرد حافظه‌ی فضایی را بهبود می‌بخشد و برعکس کوتاه‌کردن آن عملکرد را مختل می‌کند. امواج تیز ریپل یک الگوی فعالیت درون‌زای برجسته هیپوکامپ هستند که در حالت‌های رفتاری آرام ایجاد می‌شوند. در طول امواج ریپل، مجموعه‌های سلولی هیپوکامپ الگوهای فعالیت شبکه رمزگذاری‌شده در طول اکتشاف را بازیابی می‌کنند. همانطور که موش در حال بررسی محیط خود است، سلول های هرمی هیپوکامپ به‌طور انتخابی در مکان های فضایی خاص تخلیه می‌شوند و موقعیت حیوان در فضا را کد می‌کنند. فعال‌سازی پی در پی این سلول‌های «مکانی» توالی‌های عصبی را ایجاد می کند که مسیرهای فضایی را نشان می‌دهند. این توالی‌ها بعداً در طول امواج ریپل با سرعت‌های تند پخش می‌شوند. ازآنجایی‌که فرکانس ریپل برای القای توان‌افزایی بلندمدت (LTP) مناسب است، این نشان می‌دهد که ریپل‌ها در تثبیت حافظه نقش دارند. در واقع، ریپل‌های خواب و استراحت بعد از تمرین (آموزش) برای تثبیت حافظه فضایی حیاتی هستند و احتمالا به‌عنوان میانجیگر تقویت درون هیپوکامپ و انتقال هیپوکامپ–نئوکورتیکال برای حافظه تازه عمل می‌کنند [۱۶]. بوزساکی و فرناندز[11] نیز در یکی از آخرین مقالات خود [۱۷] بیان کردند که طولانی‌شدن امواج ریپل در طول یادگیری در ماز، حافظه را تقویت می‌کند. بوزساکی همچنین با مروری بر مطالعه‌ای که برنز در سال ۲۰۰۵ انجام داده است، بیان می‌کند که وقایع قبل از وقوع ریپل در هیپوکامپ از جمله LTP در وقوع آن موثر است. همچنین بیان می‌کند که القا ریپل وابسته به گیرنده NMDA است؛ آن‌ها همچنین شواهدی ارائه دادند که القای ریپل با تغییرات در تحریک و مهار سیناپس‌های پایین دست CA3 ارتباط دارد.

در مطالعه ما، با پیش‌فرض فوق، ابتدا پاسخ سیناپسی پایه با استفاده از ثبت پتانسیل‌های عمل دسته‌جمعی از ناحیهCA1 با فرکانس بالا بررسی گردید. همانطورکه در یافته‌ها مشاهده شد، تحریک مسیرهای آوران شافر جانبی با فرکانس بالا سبب افزایش دامنه PS در CA1 شد. تفاوت معناداری بین دامنه اسپایک تجمعی در تمامی شدت‌های تحریکی بین گروه‌های آزمایشی و کنترل هر دو مسیر مشاهده شد که نشان می‌دهد القای تحریک الکتریکی پاسخ سیناپسی پایه را متاثر می‌کند. این نتایج موافق با آزمایش‌های انجام شده توسط چن می‌باشد که آن‌ها نیز نشان دادند یک پروتکل متداول برای القای تقویت طولانی‌مدت ، ایجاد تحریک "تتانیک" است که در آن تعداد زیادی ورودی آکسون با فرکانس بالا (۱۰۰ هرتز) به–مدت یک ثانیه تحریک می‌شود [۱۶].

[9] Girardeau et al.
[10] Antonio Fernández-Ruiz
[11] Antonio Fernández-Ruiz and György Buzsáki

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

گزارش شده است که تحریک با فرکانس بالا (۲۰ هرتز) نورون‌های CA1 شکمی که به ناحیه بازولترال آمیگدال نورن‌دهی می‌کنند باعث اختلال حافظه شرطی‌شده ترس می‌شود. در مقابل، تحریک فرکانس پایین (۴ هرتز) پاسخ ترس را افزایش داد و آمیگدال را مهار نکرد [۱۹]. یافته‌های ما نشان داد که تحریک با فرکانس بالا در ناحیه CA1 تاثیری در یادگیری فضایی نداشته است. اگرچه شواهد رو به رشد نشان می‌دهد که تقویت طولانی مدت هیپوکامپ برای برخی از جنبه ای یادگیری فضایی مورد نیاز است، اما میزان تاثیر آن ذخیره حافظه توسط تقویت طولانی مدت هیپوکامپ حل نشده باقی مانده است. ازیک‌طرف، نقش اصلی هیپوکامپ ممکن است تسهیل انتقال اطلاعات از یک ذخیره کوتاه‌مدت به طولانی مدت در نئوکورتکس، بدون ذخیره‌سازی واقعی در هیپوکامپ باشد. ازسوی‌دیگر، اطلاعات خاصی ممکن است در خود ساختمان هیپوکامپ ذخیره شود، دراین‌صورت بازیابی موفقیت‌آمیز ممکن است مستلزم حفظ الگوی تقویت سیناپسی متعاقب یک تجربه یادگیری خاص باشد. این ذخیره‌سازی ممکن است موقتی باشد، یا مدارهای نئوکورتیکال به‌آرامی تثبیت حافظه را انجام دهند و یا ممکن است دائمی باشد [۲۰]. مکناتان[12] در سال ۱۹۸۶ [۲۱] موش‌ها را برای یافتن یک تونل فرار در ماز دایره‌ای بارنز آموزش داد، سپس تقویت طولانی‌مدت را با تحریک تتانیک در مسیرهای آوران (angular bundle) القا کرد و درنهایت حافظه محل فرار را آزمایش کردند. آن‌ها گزارش دادند که فقط حافظه کوتاه‌مدت تحت تأثیر قرار گرفته است، که نشان می‌دهد حافظه بلندمدت فضایی در جای دیگری یا با مکانیسم‌هایی متفاوت از مکانیسم های تقویت طولانی‌مدت ذخیره می‌شود. بااین‌حال، همچنین ممکن است که ذخیره طولانی مدت در هیپوکامپ در امان باشد زیرا فیبرهای بسیار کمی در اثر تتانیزاسیون فعال شده‌اند. بران[13] در سال ۲۰۰۱ [۹] آزمایش را با یک پروتکل تحریک کارآمدتر تکرار کرد که به تقویت طولانی مدت اجازه می‌داد در الیاف در سراسرمسیرهای آوران القا شود. آن‌ها موش‌ها را طی چند روز آموزش دادند تا یک سکوی پنهان را در یک مکان ثابت در ماز آبی پیدا کنند و متعاقباً تقویت طولانی مدت را ازطریق چند الکترود در داخل و اطراف مسیرهای آوران القا کردند تا زمانی که هیچ تقویت بیشتری به دست نیامد. سپس او آزمایش کرد که آیا این تقویت طولانی‌مدت باعث ایجاد اختلال عملکرد در ماز آبی نسبت به گروه‌های کنترل می‌شود یا خیر. اختلال عملکرد ممکن بود ناشی از اثرات تحریک فرکانس بالا غیر از تقویت طولانی مدت باشد. براین‌اساس، برخی از حیوانات در حضور آنتاگونیست گیرنده NMDA تحریک تتانیک دریافت کردند. پیش‌بینی این بود که این درمان دارویی، که معمولاً در حین تمرین، یادگیری را مختل می‌کند، باید اثر القای تقویت طولانی‌مدت ناشی از تتانیزاسیون را خنثی کند و عملکرد در ماز آبی را مختل کند. نتیجه‌ی کار بران این بود که تحریک با فرکانس بالای فیبرهای آوران هیپوکامپ باعث فراموشی رتروگراد برای یک حیوان تمرین‌دیده طی چند روز، بدون اختلال در توانایی یادگیری یک کار جدید در ماز آبی شد. باید توجه داشت که بران تحریک با فرکانس بالا را قبل از تست حافظه اعمال می‌کرد. این نشان می‌دهد که اختلال در یادآوری به‌جای رمزگذاری یا تثبیت، تداخلی با ذخیره‌سازی ندارد و به این معناست که حافظه فضایی ممکن است پس از رمزگذاری در هیپوکامپ ذخیره شوند. تفاوت مطالعه‌ی ما با کار بران در سال ۲۰۰۱ در این مورد است که حیوانات هر روز بعد از تمرین، تحریک با فرکانس بالا را دریافت می‌کردند، در واقع مداخله‌ای که در مطالعه‌ی ما انجام می‌شد متمرکز بر تثبیت حافظه در سه روز زمان یادگیری بود و هر روز بعد از آموزش تحریک با فرکانس بالا اعمال گردید درحالی‌که در پژوهش بران تحریک با فرکانس بالا قبل از تست حافظه انجام می‌شد و تاثیری بر تثبیت حافظه نداشت. باتوجه‌به نتایج تحقیقات انجام شده در این زمینه، و پذیرفتن نقش غیرقابل انکار تقویت طولانی‌مدت در تثبیت حافظه، در مطالعه‌ی ما القای تقویت طولانی مدت در CA1 در زمان فاز اولیه، منجر به تقویت یا تخریب یادگیری و عملکرد حافظه‌ی فضایی در پیدا کردن پلتفرم پنهان در ماز آبی موریس و همچنین در روز آزمون پروب نشد. مشابه این نتیجه در تحقیقات متعددی که بر روی سویه‌های حیوانی جهش یافته کار می‌کردند نیز دیده شده است. مثلا گو[14] و همکارانش [۲۲] نشان دادن که حذف ژن *FMR۲* باعث اختلال در یادگیری و عملکرد حافظه میشود اما با افزایش تقویت طولانی مدت همراه است. بنابراین، اگرچه تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که

[12] Bruce L. McNaughton
[13] Vegard Heimly Brun
[14] Gu

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

کاهش تقویت طولانی‌مدت با اختلال حافظه مرتبط است، اما داده‌های آن‌ها نیز نشان داد که افزایش تقویت طولانی‌مدت ممکن است مکانیزمی را فعال کند که منجر به اختلال در پردازش شناختی شود. این یافته تاکیدی بر این نکته است که تقویت طولانی مدت سیناپسی لزوما به معنای تقویت حافظه نیست چه بسا ممکن است باعث اختلال حافظه باشد. به نظر می رسد برای شکل گیری خاطرات جدید حفظ تعادل سیناپسی و جلوگیری از اشباع سیناپس برای انطباق سریع با تغییرات، اعم از افزایش یا کاهش قدرت سیناپسی، بسیار مهم تر از افزایش قدرت سیناپسی به صورت یک طرفه باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج ما نشان داد که القای تحریک الکتریکی با فرکانس بالا باعث تسهیل انتقال سیناپسی تحریکی پایه و بیان LTP در CA1 هیپوکمپ می‌شود، اما شواهدی مبنی بر تقویت حافظه‌ی فضایی در CA1 مشاهده نشد. بنابراین تقویت یا تضعیف سیناپسی در مسیرهای گلوتاماترژیک لزوما به معنی، به ترتیب، بهبود یا نقص حافظه نیست.

ملاحظات مالی

حمایت مالی ندارد.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ت.ع.: انجام مطالعه؛ ک.ع.م.: آنالیز داده‌ها و نگارش؛ م.س.: نظارت بر حسن اجرای مطالعه؛ ح. غ.پ.ب.: ایده، طراحی و نگارش مقاله.

فهرست منابع

[1] Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, Oh M, Zumsteg D, Shapiro CM, Wennberg RA, Lozano AM, Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. ***Ann Neurol*** 63 (2008) 119-123.

[2] Hao S, Tang B, Wu Z, Ure K, Sun Y, Tao H, Gao Y, Patel AJ, Curry DJ, Samaco RC, Forniceal deep brain stimulation rescues hippocampal memory in Rett syndrome mice. ***Nature*** 526 (2015) 430-434.

[3] Ferreira ES, Vieira LG, Moraes DM, Amorim BO, Malheiros JM, Hamani C, Covolan L, Long-term effects of anterior thalamic nucleus deep brain stimulation on spatial learning in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. ***Neuromodulation*** 21 (2018) 160-167.

[4] Atherton LA, Dupret D, Mellor JR, Memory trace replay: the shaping of memory consolidation by neuromodulation. ***Trends Neurosci*** 38 (2015) 560-570.

[5] Wang Y, Shen Y, Cai X, Yu J, Chen C, Tan B, Tan N, Cheng H, Fan X,Wu X, Deep brain stimulation in the medial septum attenuates temporal lobe epilepsy via entrainment of hippocampal theta rhythm. ***CNS Neurosci Ther*** 27 (2021) 577-586.

[6] Mankin EA, Fried I, Modulation of human memory by deep brain stimulation of the entorhinal-hippocampal circuitry. ***Neuron*** 106 (2020) 218-235.

[7] Jadhav SP, Kemere C, German PW, Frank LM, Awake hippocampal sharp-wave ripples support spatial memory. ***Science*** 336 (2012) 1454-1458.

[8] English DF, Peyrache A, Stark E, Roux L, Vallentin D, Long MA, Buzsáki G, Excitation and inhibition compete to control spiking during hippocampal ripples: intracellular study in behaving mice. ***J Neurosci*** 34 (2014) 16509-16517.

[9] Brun VH, Ytterbø K, Morris RG, Moser M-B, Moser EI, Retrograde amnesia for spatial memory induced by NMDA receptor-mediated long-term potentiation. ***J Neurosci*** 21 (2001) 356-362.

[10] Zarnadze S, Bäuerle P, Santos-Torres J, Böhm C, Schmitz D, Geiger JR, Dugladze T, Gloveli T, Cell-specific synaptic plasticity induced by network oscillations. ***Elife*** 5 (2016) e14912.

[11] Steele PM, Mauk MD, Inhibitory control of LTP and LTD: stability of synapse strength. ***J Neurophysiol*** 81 (1999) 1559-1566.

[12] Ghassemi S, Asgari T, Mirzapour-Delavar H, Aliakbari S, Pourbadie HG, Prehaud C, Lafon M, Gholami A, Azadmanesh K, Naderi N, Lentiviral expression of rabies virus glycoprotein in the rat hippocampus strengthens synaptic plasticity. ***Cell Mol Neurobiol*** 42 (2022) 1429-1440.

[13] Amini N, Azad RR, Motamedi F, Mirzapour-Delavar H, Ghasemi S, Aliakbari S, Pourbadie HG, Overexpression of protein kinase Mζ in the hippocampus mitigates Alzheimer's disease-related cognitive deficit in rats. ***Brain Res Bull*** 166 (2021) 64-72.

[14] Norman Y, Raccah O, Liu S, Parvizi J, Malach R, Hippocampal ripples and their coordinated dialogue with the default mode network during recent and remote recollection. ***Neuron*** 109 (2021) 2767-2780. e2765.

[15] Girardeau G, Cei A, Zugaro M, Learning-induced plasticity regulates hippocampal sharp wave-ripple drive. ***J Neurosci*** 34 (2014) 5176-5183.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

[16] Chen H-X, Otmakhov N, Lisman J, Requirements for LTP induction by pairing in hippocampal CA1 pyramidal cells. ***J. Neurophysiol*** 82 (1999) 526-532.
[17] Fernández-Ruiz A, Oliva A, Fermino de Oliveira E, Rocha-Almeida F, Tingley D, Buzsáki G, Long-duration hippocampal sharp wave ripples improve memory. ***Science*** 364 (2019) 1082-1086.
[18] Cheah CS, Lundstrom BN, Catterall WA, Oakley JC, Impairment of sharp-wave ripples in a murine model of Dravet syndrome. ***J Neurosci*** 39 (2019) 9251-9260.
[19] Graham J, D'Ambra AF, Jung SJ, Teratani-Ota Y, Vishwakarma N, Venkatesh R, Parigi A, Antzoulatos EG, Fioravante D, Wiltgen BJ, High-frequency stimulation of ventral CA1 neurons reduces amygdala activity and inhibits fear. ***Front Behav Neurosci*** 15 (2021) 595049.
[20] Yang Y, Wang X-b, Frerking M,Zhou Q, Spine expansion and stabilization associated with long-term potentiation. ***J Neurosci*** 28 (2008) 5740-5751.
[21] McNaughton BL, Long-term synaptic enhancement and short-term potentiation in rat fascia dentata act through different mechanisms. ***J Physiol*** 324 (1982) 249-262.
[22] Gu Y, McIlwain KL, Weeber EJ, Yamagata T, Xu B, Antalffy BA, Reyes C, Yuva-Paylor L, Armstrong D, Zoghbi H, Impaired conditioned fear and enhanced long-term potentiation inFmr2 knock-out mice. ***J Neurosci*** 22 (2002) 2753-2763.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

Research paper

The impact of high-frequency stimulation of the hippocampal Schaffer collateral pathway on the consolidation of spatial memory in male laboratory rats

Tara Asgari[1, 2], Karim Asgari-Mobarakeh[2], Mohamad Sayyah[1], Hamid Gholami Pourbadie[1*]

1. *Department of Physiology and Pharmacology, Pasteur Institute of Iran , Tehran, Iran*
2. *Department of Psychology, Faculty of Education and Psychology, University of Isfahan, Isfahan, Iran*

Received: 18 February 2024 Accepted: 13 March 2024

Abstract

Background and Aim: The acquisition and consolidation of new tasks into long-term memory involve the appearance of sharp-wave ripples in the temporal lobe during resting or sleep, which play a crucial role in memory consolidation. Additionally, sharp-wave ripples, high-frequency waves in the molecular layer of the hippocampus, are associated with synaptic plasticity and memory consolidation. This study aims to investigate the impact of high-frequency electrical stimulation of the hippocampal Schaffer collateral (SC) pathway on memory consolidation in behaving rats.

Methods: Stereotaxic surgery was conducted to implant stimulating electrodes in the SC pathway and recording electrodes in the CA1 region of male Wistar rats. After confirming electrophysiological recording, electrodes were secured to the skull using dental cement. Two hours following each acquisition session rats underwent stimulation of the SC pathway with a frequency of 200 Hz to assess its effect on spatial memory formation. Spatial learning was then conducted using the Morris water maze over three consecutive days. Electrical stimulation occurred two hours post-learning on each day, and spatial memory was evaluated on the fourth day.

Results: Stimulation of the SC pathway with high frequency resulted in long-term synaptic strengthening in CA1. However, behavioral testing revealed no significant difference in learning and spatial memory between the group receiving electrical stimulation and the control group.

Conclusion: These findings suggest that high-frequency stimulation of the SC pathway does not enhance memory, indicating that synaptic strengthening in the CA1 region does not necessarily translate into memory improvement.

Keywords: Sharp wave-ripple, Synaptic plastici , Spatial memory, Hippocampus, Learning

Please cite this article as follows:

Asgari T, Asgari-Mobarakeh K, Sayyah M, Gholami Pourbadie H, The impact of high-frequency stimulation of the hippocampal Schaffer collateral pathway on the consolidation of spatial memory in male laboratory rats. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 7 (2024) 250-259.

*Corresponding authors: h_gholamipour@pasteur.ac.ir (ORCID: 0000-0002-7634-7428)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]