● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال دوم ، شمارهٔ ۴ پی‌درپی(۸) ، صفحه ۱۲ الی ۱۶ ، پاییز ۱۳۷۹

# اثر کافئین بر ضبط و فراخوانی حافظه در موش

دکتر اردشیر ارضی [۱*]، دکتر علی اصغر نادری [۲]
۱- دانشیار گروه فارماکولوژی و سم شناسی دانشگاه علوم پزشکی اهواز ۲- داروساز

**سابقه و هدف:** مصرف کافئین قادر به تقویت و همچنین تضعیف حافظه است که این مساله می‌تواند وابسته به دوز باشد. در مطالعه حاضر با استفاده از رفتار اجتنابی غیر فعال، اثر کافئین بر ضبط و فراخوانی حافظه در موش سفید کوچک مورد بررسی قرار گرفت.

**مواد و روشها:** موشهای سفید کوچک پس از توزین، شماره گذاری و دسته بندی به صورت ذیل تحت آزمایش قرار گرفتند: (الف) گروه تحت آزمایش: دریافت شوک الکتریکی و کافئین با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم (IP)، (ب) گروه شاهد: دریافت شوک الکتریکی و سرم فیزیولوژی (IP) و (ج) گروه کنترل: صرفاً شوک الکتریکی دریافت کردند.در تمام گروهها، فاکتور تاخیر در قدم گذاری از سکو به کف سیمی محفظه ویا به عبارتی زمان لازم برای ترک نمودن سکوی پلاستیک در دو آزمون ضبط و فراخوانی حافظه مورد مطالعه قرار گرفت. جهت مطالعه ضبط حافظه، کافئین فوراً پس از شوک الکتریکی تزریق شد ودر مطالعه فراخوانی حافظه، کافئین ۲۳/۵ ساعت بعد از شوک الکتریکی تزریق گردید.

**یافته‌ها:** کافئین با دوز 5mg/kg سبب تقویت حافظه شد ولی در مقایسه با شاهد این اثر معنی‌دار نبود. همچنین کافئین با این دوز سبب تقویت قابل توجه در فراخوانی حافظه شد.

**نتیجه گیری:** نتایج حاصل نشان می‌دهد که کافئین با این دوز بر روی ضبط حافظه اثری ندارد در حالیکه فراخوانی را تقویت می‌نماید.

**واژه‌های کلیدی :** *کافئین، حافظه، شوک‌الکتریکی، ضبط، فراخوانی.*

## مقدمه

مصرف چای و قهوه از زمانهای بسیار قدیم در اکثر نقاط دنیا متداول بوده است. علت مصرف این نوشیدنیها در چنین سطح وسیعی به دلیل اثر مرکزی آنها است که موجب رفع خستگی، ایجاد نشاط وافزایش توانائی در انجام کار می‌شود(۱).

ماده اصلی موجود در قهوه، کافئین می‌باشد که دارای آثار فارماکولوژیک فراوانی است. از جمله این خواص اثر آن بر روی حافظه است(۲). که مورد توجه محققین نقاط مختلف دنیا قرار گرفته و گاهی نتایج حاصل از مطالعات آنها با یکدیگر همخوانی کاملی ندارد. از آنجائیکه مصرف کافئین همراه با نوشیدنی و ترکیبات مختلف دیگر درسطح وسیعی صورت می‌پذیرد، اثرات مفید و یا مضر آن بر ضبط و فراخوانی حافظه از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است(۳). لذا این مطالعه در راستای تحقیقات سایر محققین دنیا، اثر این دارو را بر ضبط و فراخوانی حافظه مورد بررسی قرار میدهد.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.4.2.0 ]

## مواد و روشها

در این مطالعه از موشهای کوچک نر از گونه Wistar albino تهیه شده از انستیتو رازی تهران با محدوده وزنی ۲۵-۲۰ گرم استفاده شد. این حیوانات از غذای فشرده ساخت کارخانه خوراک دام پارس و آب تصفیه لوله‌کشی استفاده نمودند. دمای اطاق حیوانات ۲±۲۳ درجه سانتیگراد بود وموشها در وضعیت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. حیوانات یک ساعت قبل از آزمایش به آزمایشگاه آورده شده تا با وضعیت موجود خود را تطبیق دهند. لازم به یادآوری است که از هر حیوان صرفاً یکبار در آزمایشات استفاده شد وتعداد حیوانات هر گروه ۱۰ عدد بود.

در این مطالعه از دستگاه اجتناب غیر فعال استفاده شد. این دستگاه از یک جعبه پلاستیکی به ابعاد ۲۰×۲۵×۲۵ سانتیمتر تشکیل شده که در کف آن توری سیمی از جنس مس با قدرت عبور جریان الکتریکی تعبیه شده که از دو انشعاب ورودی و خروجی تغذیه می‌شود. در وسط صفحه سیمی سکوی عایق پلاستیکی به قطر ۹ سانتیمتر و ارتفاع ۱ سانتیمتر قرار گرفته که به کف دستگاه متصل شده است. قسمت دیگر دستگاه استوانه پلاستیکی توخالی به ارتفاع ۲۰ سانتیمتر و قطر ۱۰ سانتیمتر می‌باشد که سکوی عایق را در برگرفته و به راحتی قابل جابجائی است. دستگاه الکتروشوک به کار رفته در این مطالعه دارای ولتاژ خروجی مستقیم ۶۰ ولت، ولتاژ خروجی متناوب ۶۰ ولت، شدت جریان الکتریکی مستقیم و متناوب ۱ تا ۲ میلی‌آمپر با شکل موج مربعی بالارونده و دوقطبی با فرکانس ۵۰ هرتز می‌باشد (شکل ۱).

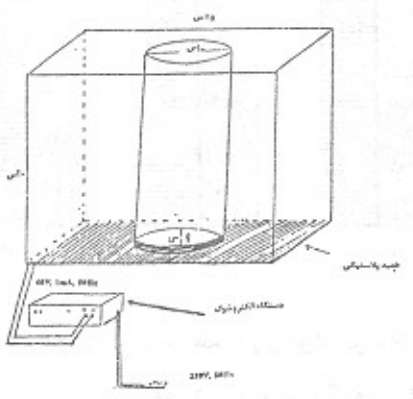
## آزمون ضبط حافظه

▣ روز اول : موشهای سفید مورد آزمایش را به صورت دسته‌های ۵ تایی وارد جعبه مکعبی به مدت ۳ دقیقه نموده تا با محیط داخلی جعبه آشنا شوند. سپس موشها را به قفس‌های خود برگردانده و از آزمایشگاه به اطاق حیوانات منتقل شدند.

▣ روز دوم : هر موش به طور جداگانه بر روی سکوی داخل استوانه قرار داده شد. پس از ۱۰ ثانیه استوانه به آرامی برداشته شد و پس از اینکه موش سکو را ترک نمود و با چهار دست و پا بر روی کف سیمی جعبه قرار گرفت زمان قدم‌گذاری کامل موش توسط کرونومتر اندازه‌گیری و یادداشت شد. سپس حیوان از جعبه به قفس مربوطه انتقال یافت. این آزمایش بر روی تک تک موشهای گروه تحت آزمایش، گروه کنترل و گروه شاهد صورت گرفت.

▣ روز سوم : هر موش به طور انفرادی بر روی سکوی داخل استوانه قرار داده شده و پس از ۱۰ ثانیه استوانه به آرامی برداشته شد و پس از اینکه موش سکو را ترک نمود و کاملاً روی تورسیمی کف جعبه قرارگرفت. شوک الکتریکی به مدت یک ثانیه بر پاهای موش (از طریق کف سیمی جعبه) وارد گشت. پس از شوک، سریعاً حیوان را از جعبه خارج کرده و حداکثر ۲۰ ثانیه پس از شوک، به گروه آزمایش کافئین (5mg/kg) و به گروه شاهد، حجم معادل سرم فیزیولوژی از طریق داخل صفاقی تزریق شد. موشهای گروه کنترل صرفاً شوک الکتریکی دریافت نمودند.

▣ روز چهارم : ۲۴ ساعت پس از شوک روز قبل هر موش به طور جداگانه بر روی سکوی داخل استوانه قرار گرفت و پس از ۱۰ ثانیه استوانه به آرامی برداشته شد و زمان قدم‌گذاری موش از سکو بر کف جعبه اندازه‌گیری شد.



**شکل ۱. طرح دستگاه اجتناب غیر فعال**

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.4.2.0 ]

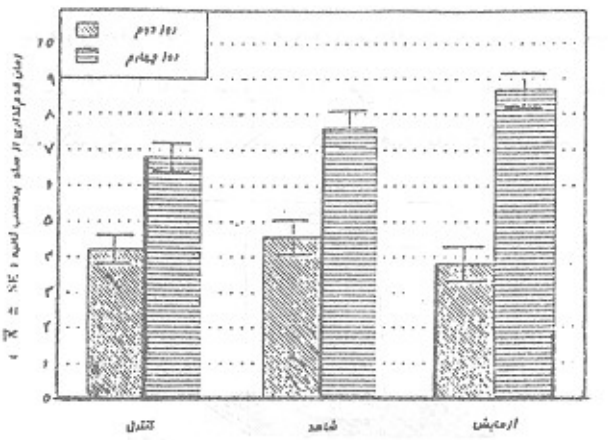
## آزمون فراخوانی حافظه

جهت آزمون فراخوانی حافظه تمام مراحل شبیه به آزمون ضبط حافظه می‌باشد. با این تفاوت که در روز سوم پس از قدم گذاری موش‌ها از سکو به کف سیمی جعبه شوک الکتریکی به مدت یک ثانیه به آنها داده می‌شود. در روز چهارم یعنی ۲۳/۵ ساعت پس از شوک الکتریکی روز قبل، به موشهای گروه آزمایش کافئین (5mg/kg) وبه موشهای گروه شاهد حجم معادل سرم فیزیولوژی داخل صفاقی تزریق شد. اما به موشهای گروه کنترل چیزی تزریق نشد. نیم ساعت پس از تزریق هر موش به طور جداگانه بر روی سکوی داخل استوانه قرارگرفت و پس از ۱۰ ثانیه استوانه به آرامی برداشته شد و زمان قدم گذاری موش از سکو بر کف سیمی جعبه اندازه‌گیری و یادداشت گشت.

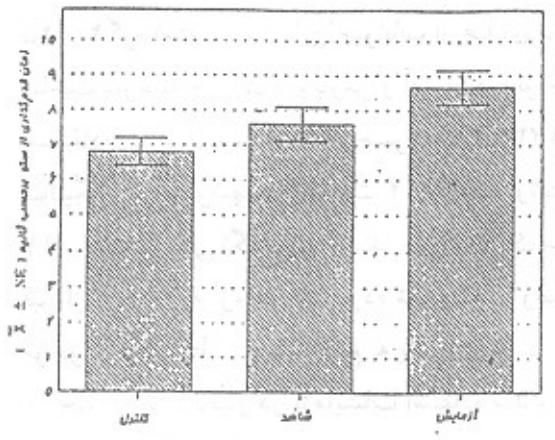
## یافته‌ها

نتایج نشان داد که :

الف: کافئین (5mg/kg) موجب تقویت ضبط حافظه گردید اما در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معنی‌دار نبود (نمودارهای ۱و۲).

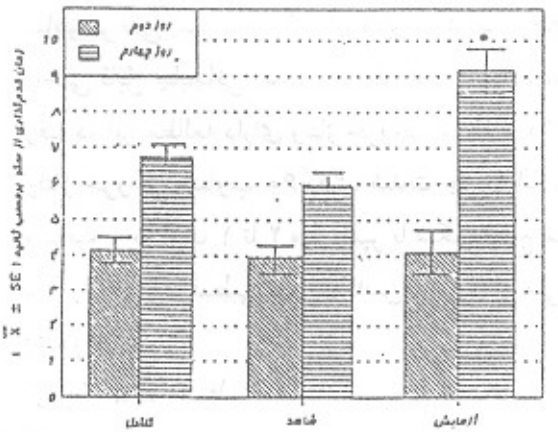



**نمودار ۱. اثر کافئین بر زمان قدم‌گذاری موش در مطالعه ضبط حافظه،** گروهها؛ تحت آزمایش: شوک + کافئین(5mg/kg)، شاهد: شوک + سالین، کنترل: شوک، $p<0/05$ و $n=60$.



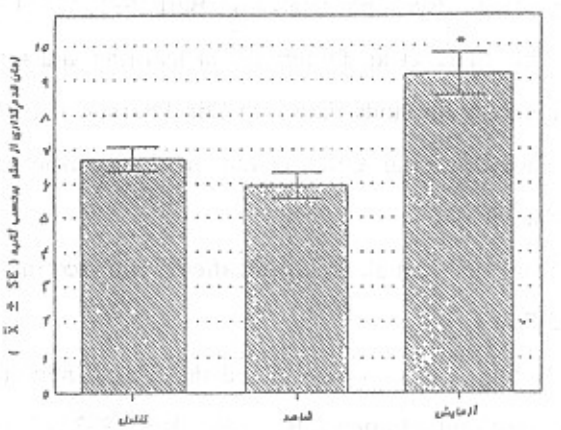

**نمودار ۲. اثر کافئین بر زمان قدم‌گذاری در روز چهارم مطالعه ضبط حافظه،** تحت آزمایش: شوک + کافئین(5mg/kg)، شاهد: شوک + سالین، کنترل: شوک، $p<0/05$ و $n=60$.

ب: کافئین (5mg/kg) موجب تقویت فراخوانی حافظه گردید که درمقایسه با گروه شاهد، تفاوت معنی‌دار بود (نمودارهای ۳و۴).




**نمودار ۳. اثر کافئین بر زمان قدم گذاری در مطالعه فراخوانی حافظه،** گروهها؛ تحت آزمایش: شوک + کافئین(5mg/kg)، شاهد: شوک + سالین، کنترل: شوک، $p<0/05$ و $n=60$.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.4.2.0 ]




**نمودار ۴. اثر کافئین بر زمان قدمگذاری موش در روز چهارم در فراخوانی حافظه، تحت آزمایش: شوک + کافئین (5mg/kg)، شاهد: شوک + سالین، کنترول: شوک، $p<0/05$ و $n=60$.**

## بحث

مطالعات انجام شده توسط محققین مختلف در رابطه با اثر کافئین بر روی ضبط و فراخوانی حافظه، نتایج متنوعی را نشان داده است. لازم به یادآوری است که نتایج به دست آمده در مدلهای حیوانی به عواملی چون نوع، نژاد، دوز دارو و روش مطالعه وابسته می‌باشد. بر اساس مطالعه انجام شده در سال ۱۹۹۴، کافئین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث تقویت فراخوانی حافظه گردید، در حالی که روی ضبط حافظه تأثیری نداشت (۱). در مطالعه دیگری مشخص گردید که تجویز کافئین با دوز بالا موجب تسهیل در فراخوانی حافظه می‌شود، اما با دوز کم تأثیر چندانی روی فراخوانی حافظه ندارد(۲).

در مطالعه‌ای که توسط والزلی و همکارانش انجام شد نیکوتین و کافئین اثر قابل‌توجهی بر روی فراخوانی حافظه در موشها با قدرت یادگیری ضعیف داشت (۳). در مطالعه‌ای دیگر دوز بالای کافئین به طور محسوسی موجب تقویت فراخوانی اطلاعات از حافظه درازمدت گردید(۴). طبق نتایج حاصل از مطالعات سان‌سون و همکارانش (۱۹۹۴) کافئین با دوزهای ۲/۵ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم هیچگونه اثری روی یادگیری اجتنابی نداشته و از طرفی دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث تضعیف آن نیز گردید(۵). در مطالعه حاضر کافئین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخلی صفاقی به موش سفید کوچک، بر روی ضبط حافظه اثری نداشته در حالی که باعث تقویت فراخوانی حافظه شد. کافئین به راحتی از سدخونی مغزی عبور کرده و باعث تحریک C.N.S می‌شود که مکانیسمهای پیشنهادی عبارتند از: (الف) آزادسازی کلسیم داخل سلولی، (ب) وقفه آنزیم دی فسفواستراز و در نتیجه افزایش CAMP (ج) انسداد رسپتورهای آدنوزین و (د) تحریک سیستم مونوآمین‌نرژیک اثرات رفتاری کافئین مربوط به تحریک سیستمهای مونوآمین‌نرژیک می‌باشد. همچنین بسیاری از اثرات هوشیارکننده کافئین می‌تواند در ارتباط با عمل آن روی سیستم سروتونرژیک باشد(۵).

در توصیف اثرات کافئین بر روی فرآیند ضبط و فراخوانی حافظه باید یادآور شد که مکانیسم اثر آن از طریق مکانیسمهای توجهی و تحریکی می‌باشد و به نظر نمی‌رسد که هیچ‌یک از اجزاء ویژه سازنده حافظه را تحت تأثیر قرار دهد(۶).

**********

## References

1. Gail A, Bernstein MD, et al. Caffeine effects on learning performance and anxiety in normal school-age children. J Acad Child Adolese Psychiatry 1994; l33(3): 407-41.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.4.2.0 ]

2. Gupta U. Differential effects of caffeine on free recall after semantic and rhymc tasks in high and low impulsives. Psychopharmacology Berl 1991; 105: 137-140.

3. Valzelli L, et al. Difference in learning and retention by albino swiss mice, Part III Effect of some brain stimulants. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1986; 8: 337-341.

4. Thor DH, et al. Caffeine and copulatory experience interactive effects on social investigatory, Physiol Behav 1986; 36: 707-711.

5. Sansone M, et al. Effect of caffeine and nicotine on avoidance learning in mice. J Pharm Pharmacol 1994; 46: 765-767.

6. Nehlig A et al. Caffeine and the central nervous system mechanisms of action biochemical, Metabolic and psychostimulant effects. Brain Res Rev 1992; 17: 139-170.

* آدرس نویسنده مسئول: دانشگاه علوم پزشکی اهواز - دانشکد داروسازی - تلفن: ۳۶۲۱۹۷-۰۶۱۱.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.4.2.0 ]