نوروترانسمیترها و شناخت (بخش دوم):
هیستامین، اپیوئیدها، کوله‌سیستوکینین، آدنوزین، اکسید نیتریک و گلوتامات

دکتر محمدرضا زرین‌دست[1]
گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز ملی مطالعات اعتیاد

دکتر رضا رادگودرزی
گروه بهداشت روان مرکز ملی تحقیقات علوم پزشکی کشور و مرکز ملی مطالعات اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

هدف و روش: در دو دهۀ گذشته، موضوع نوروترانسمیترها و کارکردهای شناختی توجه بسیاری را به خود معطوف کرده است. در این مقاله، نقش هیستامین، اپیوئیدها، آدنوزین، کوله‌سیستوکینین، اکسید نیتریک و گلوتامات در رفتار شناختی مرور می شود. **یافته‌ها و نتیجه‌گیری:** جهت بررسی نقش نوروترانسمیترها در یادگیری و حافظه، مطالعات آزمایشگاهی متعددی روی حیوانات شده است. افزایش یا کاهش میزان نوروترانسمیترها و یا فعال یا مسدود شدن گیرنده‌های مربوطه، مشخص کرده است که در فرآیند یادگیری و حافظه دخالت دارند. وجود یک شبکه از سیستم‌های متفاوت نوروترانسمیترها می‌تواند نقش مهمی در یادگیری و پردازش حافظه داشته باشد.

مقدمه

طی دو دهه گذشته توجه زیادی به نقش نوروترانسمیترها در شناخت شده است. همچنین جهت بررسی اثر این نوروترانسمیترها بر یادگیری و حافظه حیوانات، آزمایشاتی انجام شده است. با افزایش یا کاهش میزان نوروترانسمیترها و یا فعال یا بلوک کردن رسپتورها مربوطه، مشخص شده است که مکانیسم‌های دیگری هم می‌توانند (فرآیند) یادگیری و حافظه را تغییر دهند. ممکن است وجود یک شبکه که از سیستم‌های متفاوت نوروترانسمیتری تشکیل شده، نقش مهمی در یادگیری و پردازش حافظه داشته باشد. بنابراین شاید تنها هدف این مقاله که در دو بخش ارائه شده است، نشان دادن دخالت سیستم‌های متفاوت نوروترانسمیتری در رفتارشناختی[2] باشد. در بخش اول مقاله (شماره پیشین این فصلنامه)، به نقش سیستم‌های کولینرژیک، دوپامینرژیک، آدرنرژیک، سروتونرژیک و گابائرژیک در شناخت اشاره شد و در این بخش ارتباط هیستامین، اپیوئیدها، کوله سیستوکینین، آدنوزین، اکسید نیتریک و گلوتامات با کارکردهای شناختی مرور می‌شود.

سیستم هیستامینرژیک و شناخت

شواهد متعدد هیستامین را به عنوان یک واسطۀ عصبی مرکزی معرفی می کنند (هاس[3]، راینر[4] و گرین[5]، ۱۹۹۱؛ شوارتز[6]، ارانگ[7]،

2- congnitive behavior
3 - Haas
4- Reiner
5- Greene
6- Schwarts
7- Arrang

۱ – نشانی تماس: تهران، دانشگاه تهران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی .
E-mail: Zarinmr@ams.ac.ir

Archive of SID
www.SID.ir

گاربارگ[1]، پولارد[2] و رات[3]، ۱۹۹۱؛ اونودرا[4]، یاماتودانی[5]، واتانابه[6] و وادا[7]، ۱۹۹۴). هستهٔ توبرومامیلاری از نورون‌های تک سلولی سازندهٔ هیستامین که در ناحیهٔ خلفی هیپوتالاموس قرار دارند، تشکیل شده است (ایناگاکی[8] و همکاران، ۱۹۸۸) و در تقریبا تمام بخش‌های مغز، رشته‌ها و استطاله‌هایی (پانولا[9]، یانگ[10] و کاستا[11]، ۱۹۸۴؛ واتانابه و همکاران، ۱۹۸۴) شامل نئواستریاتوم، هیپوکامپ و تکتوم دارد (نیگاوا[12]، یاماتودانی[13]، نیشی‌مورا[14]، وادا و کاکابلوس[15]، ۱۹۸۸؛ شوارتز، ارانگ، گاربارگ، پولارد و رات،۱۹۹۱). اعمال هیستامین، به سه گروه مختلف از گیرنده‌ها وابسته است (لورس[16]، اسمیت[17] و تیمرمان[18]، ۱۹۹۵). گیرنده‌های هیستامین شامل گیرنده‌های پس سیناپسی H_1 و H_2 و گیرنده‌های پیش سیناپسی H_3 است که رهاسازی نورونی هیستامین (پرل[19] و گرین[20]، ۱۹۸۶؛ شوارتز، ارانگ و گاربارگ و شوارتز، ۱۹۸۵؛ ارانگ، گاربارگ و شوارتز، ۱۹۸۵) و بسیاری از واسطه‌های عصبی دیگر (اندو[21] و همکاران، ۲۰۰۱؛ پولارد، موریو[22]، ارانگ و شوارتز، ۱۹۹۳؛ شلیکر[23]، مالینووسکا[24]، کاتمن[25] و گوتترت[26]، ۱۹۹۴) را کنترل می‌کنند. نقش هیستامین و گیرنده‌های آن در بعضی فرآیندهای مشخص مغزی مانند شناخت و اکتشاف برخاسته از محیط جدید، مشخص شده است (الوارز[27]، روارته[28] و بانزن[29]، ۲۰۰۱). به علاوه، هیستامین در فرآیندهایی شامل بهبود حافظهٔ عملکردی پس از آسیب مغزی، یادگیری، حافظه و تقویت آن نقش دارد (هوستون[30]، واگنر[31] و هاسن‌هرل[32]، ۱۹۹۷).

در آزمایش‌های رفتاری، تعدیل هیستامینرژیک فعالیت‌های کولینرژیک پیشنهاد شده است (اسمیت[33]، هانتر[34] و بنت[35]، ۱۹۹۴؛ میازاک[36]، ایمایزومی[37] و انودرا[38]، ۱۹۹۵). علاوه بر این، برخی فرآیندهای یادگیری وابسته به انتقال کولینرژیک (هاراتونیان[39]، بارنز[40] و دیویس[41]، ۱۹۸۵؛ فونتانا[42]، انیویه[43] و جانسون[44]، ۱۹۹۴؛ کوئیریون[45] و همکاران، ۱۹۹۵)، در ضایعات هستهٔ توبولومدولاری هیپوتالاموس که موجب فقدان مارکرهای هیستامین در هستهٔ توبولومدولاری می‌شود، بهبود می‌یابند (هوستون و همکاران، ۱۹۹۷؛ فریش[46] و همکاران، ۱۹۹۸). در یک فعالیت اجتنابی غیرفعال، نشان دادیم که هیستامین حافظه را کاهش می‌دهد، در حالی که آنتاگونیست‌های گیرندهٔ H_1 هیستامین (پیریلامین) و گیرندهٔ H_2 هیستامین (سایمتیدین) باعث افزایش آن می‌شود (ایدی[47]، زرین‌دست، ایدی، عریان[48] و پریور[49]، ۲۰۰۳) که این اثر قبلا مشخص شده بود (تاساکا[50]، کامی[51]، آکاهوری[52]، کیتازومی[53]، ۱۹۸۵). گزارش شده است که تحریک گیرنده‌های H_1 هیستامین، آسیب ناشی از هیستامین را به حافظه کاهش (فریش، هاسن‌هرل[54]، کرات[55] و هوستون، ۱۹۹۸) یا فراخوانی حافظه را افزایش می‌دهد (دآلمیدا[56] و ایزکیردو[57]، ۱۹۸۶)، در حالی که تحریک گیرندهٔ هیستامینی H_2 بی اثر است (کامی و تاساکا، ۱۹۹۱) و مطالعه‌ای دیگر حاکی از آن است که گیرنده‌های هیستامینی H_2 در جلوگیری از فعالیت گیرندهٔ هیستامینی H_1 نقش تنظیم کننده دارند (الورز و همکاران، ۲۰۰۱). به علاوه، این مطالعه برای درک ارتباط میان هیستامین، حافظه و تقویت آن از انواع یادگیری‌های اجتنابی (فعال، غیر فعال و اجتناب مهاری) استفاده کرده است. نتایج این مطالعات متناقض است (فریش، هاسن‌هرل، کرات و هوستن، ۱۹۹۸؛ فریش، هاسن‌هرل، هاس و همکاران، ۱۹۹۸؛ هوستن و همکاران، ۱۹۹۷؛ سگورا-تورس[58] و همکاران، ۱۹۹۶) . با این حال اطلاعات زیاد سال‌های اخیر نشان می‌دهد که هیستامین نقش مهاری دارد.

1- Garbarg
2- Pollard
3- Raut
4- Onodera
5- Yamatodani
6- Watanabe
7- Wada
8- Inagaki
9- Panula
10- Yang
11- Costa
12- Niigawa
13- Yamatodani
14- Nishimura
15- Cacabelos
16- Leurs
17- Smit
18- Timmerman
19- Prell
20- Green
21- Endou
22- Moreau
23- Schlicker
24- Malinowska
25- Kathman
26- Gothert
27- Alvarez
28- Ruarte
29- Banzan
30- Huston
31- Wagner
32- Hasen'hrl
33- Smith
34- Hunter
35- Bennet
36- Miyazaki
37- Imaizumi
38- Onodera
39- Haratounian
40- Barnes
41- Davis
42- Fontana
43- Inouye
44- Johnson
45- Quirion
46- Frisch
47- Eidi
48- Oryan
49- Parivar
50- Tasaka
51- Kamei
52- Akahori
53- Kitazumi
54- Haseno hrl
55- Krauth
56- De Almeida
57- Izquierdo
58- Seguro-Torres

Archive of SID
www.SID.ir

در بعضی مطالعات، تعامل بین سیستم هیستامینرژیک و سیستم کولینرژیک آزمایش شد (ایدی و همکاران، ۲۰۰۳). در این آزمایش‌ها، تزریقات داخل بطن‌های مغزی آگونیست‌های کولینرژیک، استیل کولین یا نیکوتین، ابقای حافظه را بهبود بخشید، در حالی که داروهای آنتی‌کولینرژیک مانند اسکوپالامین، تثبیت حافظه را کاهش داد. آنتاگونیست‌های گیرندهٔ هیستامین، حافظه را تقویت کرد، در حالی که خود هیستامین پاسخ افزایش یافتهٔ ناشی از نیکوتین و یا استیل کولین را کاهش داد. بنابراین، ممکن است در فرآیند تثبیت حافظه، سیستم هیستامینرژیک با سیستم کولینرژیک ارتباط متقابل داشته باشد. در حمایت از این یافته‌ها، نشان داده شده است که تحریک گیرنده‌های موسکارینی با آگونیست‌های موسکارینی، رهاسازی هیستامین را در مغز موش کاهش می‌دهند (گالات- موری[1]، لافیت[2]، ارانگ و شوارتز، ۱۹۸۹) وهیستامین از طریق گیرنده‌های هیستامینی H_1و H_2، کشت‌های سلولی کولینرژیک را تنظیم می‌کند (خاطب[3]، فوزت[4]، پگنا[5]، جونز[6] و مولتهالر[7]، ۱۹۹۵).

تعامل اپیوئیدی - هیستامینی و شناخت

رهاسازی هیستامین در مناطق هدف تحت کنترل گیرنده‌های مهاری موسکارینی M_1 (پراست[8]، فیشر[9]، پراست و فیلیپو[10]، ۱۹۹۴)، گیرنده‌های اپیوئیدی (ارانگ[11]، گالات-مورنی، دیفونتاین[12] و شوارتز،۱۹۹۱) و بخصوص گیرنده‌های تسهیل کنندهٔ اپیوئیدی μ (ایتو[13]، اویشی[14]، نیشیبوری[15] و سیکی[16]، ۱۹۸۸) است. استفادهٔ داخل بطنی مورفین (پس از یادگیری) باعث کاهش ذخیره حافظه می‌شود، در حالی‌که آنتاگونیست‌های گیرنده اپیوئیدی (مثل نالوکسان) یا آگونیست/آنتاگونیست‌های مختلط اپیوئیدی (مثل پنتازوسین) باعث افزایش ذخیره حافظه می‌گردند. در نتیجه اپیوئیدها می‌توانند نقش مهاری در ذخیره حافظه داشته باشند. تعامل سیستم‌های هیستامینرژیک و اپیوئیدی و اثر آن بر تثبیت حافظه هم مورد مطالعه قرار گرفته است (زرین‌دست، ایدی،ایدی و عریان، ۲۰۰۲). هیستامین تثبیت حافظه را کاهش و اختلال تثبیت حافظهٔ ناشی از مورفین را افزایش می‌دهد، در حالی که آنتاگونیست‌های گیرندهٔ هیستامین، حافظه را زیاد و پاسخ به مورفین را کم می‌کنند. این نتایج نشان می‌دهد که سیستم‌های اوپیوییدی و هیستامینی با هم تعامل نزدیک دارند. این نتایج به‌وسیلهٔ گزارش‌هایی مبنی بر اینکه دوزهای بالای مورفین می‌تواند سبب تحریک رهاسازی افزایش یافتهٔ هیستامین در مادهٔ خاکستری مرکزی موش شود (برک[17] و هوگ[18]، ۱۹۹۲) و اپیوئیدها بازچرخش[19] هیستامین را (که می‌تواند با نالوکسان مسدود گردد) در مغز افزایش می‌دهند (ایتو و همکاران، ۱۹۸۸) حمایت می‌شوند. همچنین باید در نظر گرفت که آنتاگونیست‌های گیرندهٔ هیستامینی H_2 و نه گیرندهٔ H_1، بیش‌فعالی لوکوموتور ناشی از مورفین را در موش مسدود می‌کنند (میکلی[20]، ۱۹۸۶)[1]. به علاوه، نشان داده شده است که تعدادی از آنتاگونیست‌های H_1، چه هنگامی که به تنهایی استفاده شده‌اند (واکویر[21] و نیمگیرز[22]، ۱۹۸۱؛ زیمرمان[23]، واگنر[24]، کرات و هوستون، ۱۹۹۷) و چه همراه با سایر اپیوئیدها آثار تقویت کننده داشته‌اند و حتی به افزایش آثار خوشایند حالت دوم تمایل دارند (شانون[25] و سو[26] ۱۹۸۲؛ سوزوکی[27]، تاکاموری[28]، میساوا[29]، اونودرا، ۱۹۹۵). شواهدی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد اپیوئیدها ممکن است فرآیندهای نورونی را که برای تقویت حافظه لازم است، تنظیم کنند.

شواهد نشان داده است که تحریک گیرنده‌های اپیوئیدی k، اختلالات حافظه‌ای برخاسته از مسدود شدن گیرنده‌های موسکارینی M_1 را کاهش می‌دهد (یوکای[30]، ایتو، کوباياشی[31]، شین‌کای[32] و کامیاما[33]، ۱۹۹۷)، در حالی که درمان با مورفین و سایر آگونیست‌های گیرندهٔ اپیوئیدی ممکن است حافظه را مختل کند (ایزکیدرو، پایوا[34] و الیزابتسکی[35]، ۱۹۸۰). با این حال،

1- Gulat-Murray
2 - Lafitte
3- Khateb
4 - Fozt
5- Pégna
6 - Jones
7- Mühlethaler
8 - Prast
9- Fischer
10 - Philippu
11- Arrang
12 - Defontaine
13- Itoh
14 - Oishi
15- Nishibori
16 - Saeki
17- Brake
18 - Hough
19- turn over
20 - Mickley
21- Wauquier
22 - Niemegeers
23- Zimmermann
24 - Wagner
25- Shannon
26 - Su
27- Suzuki
28- Takamori
29- Misawa
30- Ukai
31- Kobayashi
32- Shinkai
33- Kameyama
34- Paiva
35 - Elisabetsky

Archive of SID
www.SID.ir

گزارشی وجود دارد که نشان می‌دهد سیستم‌های اپیوئیدی آندوژن نقش عمده‌ای در کنترل مکانیسم‌های نورونی که موجب باقی ماندن حافظهٔ فضایی درست می‌شوند، ندارند (بیتی[1]، ۱۹۸۳). مشخص شده است که مورفین رهاسازی هیستامین را افزایش می‌دهد (برک و هوگ، ۱۹۹۲).

استفاده از دوزهای مختلف هیستامین پس از آموزش، ابقاء حافظه را کم می‌کند (فلود[2]، یوزو[3] و مورلی[4]، ۱۹۹۸؛ زرین‌دست و همکاران، ۲۰۰۲). به علاوه، رهاسازی هیستامین در مناطق هدف، به وسیلهٔ گیرنده‌های موسکارینی مهاری M_1 (پراست و همکاران، ۱۹۹۴) و گیرنده‌های اپیوئیدی (ارانگ و همکاران،۱۹۹۱) و همچنین گیرنده‌های تسهیلی اپیوئیدی μ (ایتو و همکاران، ۱۹۸۸) کنترل می‌شود. آنتاگونیست گیرندهٔ هیستامینی H_1 (پیریلامین) یا آنتاگونیست گیرندهٔ هیستامینی H_2، (سایمتیدین) ابقای حافظه را افزایش می‌دهد (زرین‌دست و همکاران، ۲۰۰۲). هر دو آنتاگونیست پاسخ هیستامین را که قبلا نشان داده شد، کاهش می‌دهند (تاساکا و همکاران، ۱۹۸۵). گزارش شده است که تحریک گیرنده‌های هیستامینی H_1، اختلال حافظهٔ ناشی از هیستامین را کم می‌کند (فریش و همکاران، ۱۹۹۸) و یا موجب افزایش فراخوانی حافظه می‌شود (دآلمیدا و ایزکیردو، ۱۹۸۶)، در حالی که تحریک گیرندهٔ هیستامینی H_2 تأثیری نمی‌گذارد (کامی و تاساکا، ۱۹۹۱). بر خلاف آن، گزارشی وجود دارد که نشان می‌دهد گیرنده‌های هیستامینی H_2، تا حدودی بر فعالیت مهاری گیرنده‌های هیستامینی H_1 آثار تنظیم کننده دارند (آلوارز و همکاران، ۲۰۰۱). به علاوه برای بررسی ارتباط میان هیستامین، حافظه و تقویت آن، از انواع مختلف یادگیری اجتنابی (فعال، غیر فعال و اجتنابی مهاری) استفاده شده است. اگرچه نتایج این مطالعات متناقض است (فریش و همکاران، ۱۹۹۸؛ هوستون و همکاران، ۱۹۹۷؛ سگورا-تورس و همکاران، ۱۹۹۶) اما سال‌های اخیر نشان داده شده است که هیستامین اثر مهاری دارد.

تعامل سیستم‌های اپیوئیدی و هیستامینرژیک در فرآیند ذخیره حافظه نیز مورد مطالعه قرار گرفته است (زرین‌دست و همکاران، ۲۰۰۲). هیستامین اختلال ناشی از مورفین را در ذخیره حافظه افزایش می‌دهد، در حالی که آنتاگونیست‌های رسپتور هیستامین، عملکرد مورفین را کاهش می‌دهند. این مطلب نشان می‌دهد که سیستم‌های هیستامینی و اپیوئیدی تداخل عمل نزدیکی دارند و با گزارش‌هایی تایید می‌شوند؛ گزارش‌هایی مبنی بر اینکه مصرف دوزهای بالای مورفین می‌تواند در افزایش ترشح هیستامین در ناحیه خاکستری مغز موش نقش داشته باشد (برک و هوگ، ۱۹۹۲) و نیز اپیوئیدها ساخت و ساز هیستامین مغزی را که می‌تواند با نالوکسان مهار شود، افزایش می‌دهند (ایتو و همکاران، ۱۹۸۸). به علاوه، آنتاگونیست‌های رسپتور H_2 هیستامین (و نه آنتاگونیست‌های H_1) بیش‌فعالی ناشی از مورفین را در موش‌ها مهار می‌کنند (میکلی، ۱۹۸۶). همچنین مشخص شده است که تجویز آنتاگونیست‌های متعدد H1 چه به تنهایی (واکویر و نیمگیرز، ۱۹۸۱؛ زیمرمان و همکاران، ۱۹۹۷) و چه همراه با سایر اپیوئیدها موجب تقویت سیناپسی می‌شود و حتی می‌تواند اثرات خوشایند ناشی از مصرف اپیوئیدها را تقویت کند (شانون‌وسو، ۱۹۸۲؛ سوزوکی و همکاران، ۱۹۹۵).

یادگیری وابسته به حالت مورفین

مطالعات آزمایشگاهی روی حیوانات نشان داده است که مورفین و آنتاگونیست‌های آن بر یادگیری و حافظه تأثیر دارند (ایزکیردو، ۱۹۷۹). به منظور مطالعه موضوع یادگیری و حافظه در حیوانات آزمایشگاهی و بر اساس اندازه‌گیری میزان تأخیر در اجتناب غیر ارادی، روشی در حال گسترش است. درمان با بتااندورفین قبل از آموزش، سبب کاهش میزان تأخیر می‌شود (ایزکیردو و دیاس[5]، ۱۹۸۳a؛ ایزکیردو، دآلمیدا و امیلیانو[6]، ۱۹۸۵؛ دآلمیدا و ایزکیردو، ۱۹۸۴) و اگر مصرف همان دوز را ۲۴ ساعت بعد در جلسه قبل از تست تجویز کنیم، میزان تأخیر افزایش می‌یابد (ایزکیردو و دیاس، ۱۹۸۳b). این وضعیت، وابستگی به حالت[7] (St-D) نامیده می‌شود (کامیاما[8]، نابشیماو[9]، کوزاوا[10]، ۱۹۸۶). پس از تجویز دوز متوسطی از مورفین (۵ تا ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به موش‌ها، به همین نتایج رسیدند. تاکنون، مکانیسم دقیق اثر فوق

1- Beatty
2 - Flood
3- Uezu
4 – Morley
5- Dias
6- Emiliano
7- State dependency
8- Kameyama
9- Nabeshima
10- Kozawa

Archive of SID
www.SID.ir

مشخص نشده، ولی دخالت مستقیم رسپتورهای اپیوئیدی مو (μ) نشان داده شده است (بروینز-اسلات[1] و کلپیرت[2]، ۱۹۹۹؛ شیگی[3]، تاکاهاشی[4] و کانتو[5]، ۱۹۹۰). برای توضیح اثر مورفین بر افزایش حافظه (درحالتی‌که در جلسه قبل از آزمایش مصرف شود)، فرضیه‌های متفاوتی ارائه شده است (خاوندگار، همایون، ترکمان-بوترابی و زرین‌دست، ۲۰۰۲). با استناد به مطالعات (اینتروینی-کولیسون[6] و براتی[7]، ۱۹۸۴؛ راگوزینو[8] و گولد[9]، ۱۹۹۴)، مورفین به وسیله سیستم کولینرژیک حافظه را افزایش می‌دهد.

طبق مطالعات ما، تجویز یک داروی آنتی‌کولین‌استراز با خواص مرکزی و محیطی (فیزوستیگمین) نه تنها اثری مشابه تجویز مورفین در روز انجام آزمایش دارد، بلکه اگر همراه با مورفین تجویز شود، اثر قوی‌تری بر یادآوری حافظه می‌گذارد (زرین‌دست، لاهیجی، شفقی و صادق، ۱۹۹۸). همچنین، بر اساس نتایج حاصل از آزمایش‌ها، داروی آنتی‌کولین‌استراز محیطی (نئوستیگمین) نه از خود فعالیتی نشان می‌دهد و نه در نقصان حافظه ناشی از مورفین تغییری ایجاد می‌کند. همگام با نتایج فوق، تجویز آتروپین (به عنوان یک عامل ضد موسکارینی مرکزی و محیطی) و مکامیل‌آمین (به عنوان یک آنتی‌گونیست رسپتور نیکوتینی مرکزی و محیطی) مانع یادآوری حافظه ناشی از مورفین در روز انجام آزمایش شدند. نتایج بالا نشان می‌دهند که مورفین از طریق سیستم کولینرژیک بر حافظه اثر می‌گذارد.

اپیوئیدها نه تنها پردازش حافظه را تنظیم می‌کنند، بلکه با اثر بر مراکز متعدد، خاصیت ضددرد هم از خود نشان می‌دهند (تایس[10] و یاکش[11]، ۱۹۸۱). نشان داده‌اند که تجویز سیستمیک اپیوئیدها با غلظت آزاد شده در نخاع اثر ضد درد دارد که این مطلب تا حدی به وسیله فعال کردن سیستم کولینرژیک بین نورونی در نخاع که موجب آزادسازی استیل کولین می‌شود، اعمال می‌گردد. به طور خلاصه، به نظر می‌رسد اثر ضد درد اپیوئیدها، تا حدی نتیجه فرآیند آزادسازی نوراپی نفرین باشد که به دنبال ترشح استیل‌کولین اتفاق می‌افتد. به علاوه، تزریق استیل کولین به نخاع اثر ضد درد دارد که به نظر می‌رسد علت آن خاصیت آنتاگونیستی رسپتورهای موسکارینی باشد (یاکش، دیرکسن[12] و هارتی[13]، ۱۹۸۵). اثر ضد درد حاصل از تجویز داخل نخاعی اپیوئید، تا حدی عکس تجویز داخل نخاعی آنتاگونیست‌های موسکارینی می‌باشد (دیرکسن و نیجهوتز[14]، ۱۹۸۳). در ضمن، تجویز مرکزی اپیوئیدها، غلظت استیل کولین را در CSF بالا می‌برد (بوازیز[15]، تانگ[16]، یون[17]، هود[18] و آیسناک[19]، ۱۹۹۶). بسیاری از محققان، تداخل عمل اپیوئیدها و سیستم کولینرژیک را بر عملکرد حافظه مطالعه کرده‌اند. در تحقیقات اینتروینی-کالیسون و براتی(۱۹۸۴)، مشخص شده است که آگونیست‌های موسکارینی روی نقصان حافظه ناشی از بتااندورفین اثر آنتاگونیستی دارند. براتی، اینتروینی-کالیسون و هویژنز[20] (۱۹۸۴) نشان داده‌اندکه اثر نالوکسون در تقویت حافظه می‌تواند با آتروپین که آنتاگونیست موسکارینی است، مهار شود. مشاهدات ذکر شده شاید این نظر را مطرح کنند که فعال شدن رسپتورهای اپیوئید (در روز قبل از آموزش)، فعالیت سیستم کولینرژیک را مهار می‌کند و در نتیجه به اشکال در عملکرد حافظه منجر می‌شود. در برخی پژوهش‌ها، آگونیست‌های رسپتور اپیوئیدی (مانند مورفین و اندورفین) که قدرت اتصال بیشتری برای رسپتورهای اپیوئیدی μ دارند، فعالیت کولینرژیک اپیوئید (مانند مورفین و اندورفین) را در هیپوکامپ مهار می‌کنند (دکر[21] و مک‌گاف[22]، ۱۹۹۱). به علاوه، بر اساس برخی گزارش‌ها، رسپتورهای اپیوئیدی μ و αکه در ترمینال‌های کولینرژیک واقع شده‌اند، در حالت عادی به وسیله سیستم اپیات مهار می‌شوند (هیجنا[23] و همکاران، ۱۹۹۰). راگوزینو وگولد (۱۹۹۵) دریافتند با تجویز مورفین به سپتوم داخلی مغز موش در دوزی که حافظه را مختل می‌کند، ترشح استیل کولین در هیپوکامپ کاهش می‌یابد. نظر آنان این بود که نقصان یادگیری و حافظه‌ای که بلافاصله بعد از تجویز مورفین ایجاد می‌شود، شاید حداقل تا حدی به کاهش آزادسازی استیل کولین در هیپوکامپ مربوط شود. مطالعات دیگر با استفاده از میکرودیالیز در بدن زنده، نشان داده‌اند که تجویز حاد

1- Bruins-Slot
2- Colpaert
3- Shiigi
4- Takahashi
5- Kaneto
6- Introini-Collison
7- Baratti
8- Ragozzino
9- Gold
10 - Tyce
11- Yaksh
12 - Dirksen
13- Harty
14 - Nijhuts
15- Bouaziz
16 - Tong
17- Yoon
18 - Hood
19- Eisenach
20- Huygens
21- Decker
22- McGaugh
23- Heijna

Archive of SID
www.SID.ir

مورفین موجب کاهش شدید آزادسازی استیل کولین در برخی از مناطق مغز می‌شود (لپچاک[1]، آراجو[2] و کولیر[3]، ۱۹۸۹؛ رادا[4]، مارک[5]، پوتوس[6] و هوبل[7]، ۱۹۹۱).

شواهد فوق حاکی از ارتباط نزدیک اپیوئیدها و سیستم کولینرژیک است، اگرچه مکانیسم دقیق آن هنوز شناخته نشده است اما این احتمال هم هست که اثر مورفین از راه‌هایی به جز تداخل مستقیم در سیستم کولینرژیک، به تنظیم پردازش حافظه منجر شود (لی[8]، وو[9]، پی[10] و زو[11]، ۲۰۰۱). به عنوان نمونه، بر اساس برخی گزارش‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها و رسپتورهای آنها در تقویت حافظه دخالت دارند (روزندال[12]، ۲۰۰۰؛ یاو[13]، نوبل[14] و سکل[15]، ۱۹۹۹).

همان‌گونه که در بخش متدها اشاره شد، در مورد اثر مورفین و داروهای تنظیم کننده کولینرژیک به تنهایی و نیز با یکدیگر، بر فعالیت حرکتی حیوانات مطالعاتی شده است. اگرچه بر اساس نتایج آزمایش فعلی، هگزامتونیوم هیچ اثری بر فراخوانی حافظه نداشت، فعالیت حرکتی حیوانات را افزایش داد. از طرفی هم آتروپین و هم مکامیل‌آمین اثر فراخوانی حافظه ناشی از مورفین را بدون اثر بر فعالیت حرکتی مهار کردند. نئوستیگمین و فیزوستیگمین، نیز فعالیت حرکتی را کاهش دادند، ولی فقط فیزوستیگمین که وارد CNS می‌شود، فراخوانی حافظه را افزایش داد. این نتایج، مشابه نتایجی است که سایر محققان گزارش کرده‌اند. بر اساس مطالعات سان‌برگ[16] و فیبیگر[17] (۱۹۷۹) تجویز خوراکی تورین[18] موجب نقص در ذخیره اطلاعات مربوط به آزمایش اجتناب غیرارادی در موش‌ها شد بدون اینکه در فعالیت حرکتی خودبه خودی آنها تغییری به وجود آورد.

مک‌نامارا[19]، کلی[20] و لئونارد[21] (۱۹۹۵) گزارش کرده‌اند که درمان با ۳ و ۴- متیلن دی‌اکسی متامفتامین[22] (NMDA) فعالیت حرکتی موش‌ها را افزایش می‌دهد، بدون آنکه تغییر قابل توجهی در میزان تأخیر در رفتار اجتناب غیر ارادی آنها به وجود آورد. باروس[23]، ایزکیردو، مدینا[24] و ایزکیردو (۲۰۰۲) اثرات بوپروپیون و سرترالین را در بازیافت حافظه مطالعه کردند و دریافتند که آن هم به فعالیت حرکتی ارتباطی ندارد. طبق این یافته‌ها، فعالیت حرکتی و فراخوانی حافظه در آزمایش اجتناب غیرارادی، ارتباطی با یکدیگر ندارند.

به عنوان نتیجه می‌توان گفت با در نظر گرفتن اثر فیزوستیگمین (تقویت یادآوری حافظه) و آتروپین یا مکامیل‌آمین (ممانعت از فراخوانی حافظه)، با تجویز حاد مورفین در روز آزمایش، به نظر می‌رسد که احتمالا بین نقصان حافظه ناشی از مورفین و اثر مهاری آن بر فعالیت مرکزی سیستم کولینرژیک، یک ارتباط نزدیک وجود دارد.

تجویز گلوکز در روز آزمایش، در یادآوری حافظه اثری نداشت، ولی تقویت حافظه‌ای ناشی از مورفین را افزایش داد (جعفری، زرین‌دست و جهانگیری، ۲۰۰۴). به علاوه انسولین به تنهایی تغییری در حافظه ایجاد نکرد، ولی تجویز آن همراه با مورفین در روز آزمایش، اثر تقویتی مورفین بر حافظه را به نحو چشمگیری کاهش داد.

تغییرات سطح گلوکز خون با تغییرات عملکرد یادآوری حافظه همخوانی داشت. از این یافته می‌توان به این نتیجه رسید که تغییرات فراخوانی حافظه مستقیما با تغییرات سطح گلوکز خون که به دنبال تجویز گلوکز یا انسولین و در حضور مورفین اگزوژن ایجاد می‌شود، ارتباط دارد (جعفری و همکاران، ۲۰۰۴). این یافته، گزارش‌های قبلی در مورد اثر مفید تجویز گلوکز بر تقویت حافظه را (که به وسیله تست‌های رفتاری مطرح شده بود) تأیید کرد (وایت[25]، ۱۹۹۱؛ کوپف[26]، بوچهولزر[27]، هیلگرت[28]، لوفلهولتز[29] و کلاین[30]، ۲۰۰۱). تا کنون در مورد چگونگی عمل گلوکز در جهت تقویت حافظه سه فرضیه مطرح شده است. بنابر فرضیه‌ای سطوح گلوکز در گردش خون، مراحل پردازش مغزی مربوط به حافظه را تنظیم می‌کند. این عمل از طریق فعال کردن سیستم

1- Lapchak
2- Araujo
3- Collier
4- Rada
5- Mark
6- Pothos
7- Hoebel
8- Li
9- Wu
10- Pei
11- Xu
12- Roozendaal
13- Yau
14- Noble
15- Seckl
16- Sanberg
17- Fibiger
18- taurine
19- McNamara
20- Kelly
21- Leonard
22 - (+/-) 3, 4- methylene dioxy metham phetamine
23- Barros
24- Medina
25- White
26- Kopf
27- Buchholzer
28- Hilgert
29- Loffelholtz
30- Klein

Archive of SID
www.SID.ir

کولینرژیک و با افزایش ساخت استیل کولین (همان‌گونه که در مقدمه توضیح داده شده است) اعمال می‌شود (راگوزینی و گولد، ۱۹۹۴). طبق فرضیه دوم، گلوکز مستقیما در سیستم اپیوئیدی مغز تداخل و بسیاری از اثرات داروهای اپیوئیدی شامل القای نقصان حافظه را معکوس می‌کند. بین اثرات گلوکز بر سیستم‌های کولینرژیک و اپیوئیدرژیک، رابطه وجود دارد. یک توضیح این است که نقصان حافظه‌ای القا شده به وسیله مورفین، به علت کاهش آزادسازی استیل کولین در هیپوکامپ است، که گلوکز با افزایش فعالیت سیستم کولینرژیک موجب تخفیف این اثر می‌شود. فرضیه دوم را می‌توان به این صورت خلاصه کرد: هنگامی که گلوکز همزمان با مورفین تجویز می‌گردد، مقدار تولید استیل کوآنزیم A بیشتر و همراه با کولین، منجر به افزایش ساخت استیل کولین می‌شود و به دنبال آن رسپتورهای μ به وسیله مورفین تحریک می‌شوند (راگوزینو و گولد، ۱۹۹۵). فرضیه سوم می‌گوید تجویز گلوکز، با افزایش متابولیسم بر سطح ATP داخل نورون‌ها می‌افزاید و به بسته شدن کانال های پتاسیمی وابسته به ATP منجر می‌شود (آمورسو[1]، اشمیت-آنتومارشی[2]، فوست[3] و لازدونسکی[4]، ۱۹۹۹). بسته شدن کانال، نورون را دپلاریزه می‌کند و میزان نوروترانسمیتر آزاد شده را افزایش می‌دهد (استفانی[5]، نیکولسون[6] و گولد، ۱۹۹۹). بر اساس این فرضیه، گلوکز ممکن است با تنظیم کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP رفتار وابسته به حافظه را تعدیل کند.

در هر حال، اثر گلوکز (با هر مکانیسمی که اعمال شده باشد) بر تقویت حافظه فقط در حضور مورفین مشخص بود و گلوکز به تنهایی بر حافظه اثری نداشت. تجویز انسولین نتایج مشابهی به دست داد. تجویز انسولین یا گلوکز به تنهایی، شاید از لحاظ کمیت چندان قابل توجه نباشد، اما به ترتیب منجر به افزایش و کاهش فعالیت حرکتی می‌شود، بدون اینکه تغییرات عمده‌ای در بازیافت حافظه به وجود آورد. هنگامی که گلوکز همراه با مورفین تجویز شد، اثرات این ترکیب بر فعالیت حرکتی و بازیافت حافظه، به دوز گلوکز بستگی داشت. تجویز گلوکز با دوز ۵۰mg/kg همراه با مورفین، تغییری در فعالیت حرکتی یا بازیافت حافظه ایجاد نکرد. دوز بالاتر گلوکز (۱۰۰ mg/kg)، در مقایسه با زمانی که مورفین به تنهایی تجویز می‌شد، اثری بر فعالیت حرکتی نداشت ولی بازیافت حادثه را به شدت افزایش داد. گلوکز با بالاترین دوز (۲۰۰mg/kg) فعالیت حرکتی را به میزان زیادی افزایش داد، بدون اینکه اثری بر بازیافت حافظه ایجاد کند. نتایجی که بعد از تجویز مورفین همراه با سه دوز متفاوت انسولین به دست آمد، به پارامتر مطالعه شده بستگی داشت. هنگامی‌که انسولین با دوزهای همراه با مورفین به بیمار داده شد، فعالیت حرکتی به شدت کاهش یافت. انسولین فقط با دوز ۲۰ IU/Kg در همراهی با تجویز مورفین، موجب افزایش فراخوانی حافظه شد.

به طور خلاصه، نتایج فوق نشان می‌دهند که افزایش فعالیت حرکتی مشاهده شده در این آزمایش، با کاهش یادآوری حافظه همزمان نبود. به علاوه، هنگامی که فعالیت حرکتی کاهش یافت، فراخوانی حافظه افزایش نیافت. این مطلب نشان می‌دهد که فعالیت حرکتی و فراخوانی حافظه در آزمایش اجتناب غیرفعال با هم تداخل ندارند. این فرضیه سایر گزارش‌های ارائه شده را هم تأیید می‌کند. طبق نظر سانبرگ[7] و فیبینگر[8] مصرف خوراکی تورین در موش‌ها به نقص در ذخیره اطلاعات مربوط به اجتناب عملکرد غیرارادی آنها منجر گردید، بدون اینکه در حرکات خودبه خودی آنان تغییری به وجود آورد. در مطالعه‌ای نشان داده شد که درمان با ۳ و ۴- متیلن دی‌اکسی متامفتامین (MDMA)، فعالیت حرکتی را افزایش دهد، بدون اینکه در رفتار اجتنابی غیرفعال آنها تغییر قابل توجهی به وجود آورد (مک‌نامارا[9]، کلی[10] و لئونارد[11]، ۱۹۹۵). در رابطه با دخالت ایزوفرم‌های پروتئین کیناز C در بازیافت حافظه، ویانا[12] و همکاران (۲۰۰۰) مطالعاتی انجام دادند و دریافتند که به فعالیت حرکتی یا حالت اضطراب موش‌ها ارتباطی ندارد. نتیجه تحقیقات باروس[13] و همکاران (۲۰۰۲) در مورد اثرات بوپروپیون و سرترالین بر بازیافت حافظه این بود که این اثرات با فعالیت حرکتی ارتباطی ندارند.

به عنوان نتیجه می‌توان گفت که تجویز همزمان گلوکز و

1- Amoroso
2- Schmid-Antomarchi
3- Fosset
4- Lazdunski
5- Stefani
6- Nicholson
7- Sanberg
8- Fibinger
9- McNamara
11- Kelly
11- Leonare
12- Vianna
13- Barros

Archive of SID
www.SID.ir

مورفین، اثرات مورفین بر تقویت حافظه در روز آزمایش را افزایش داد. برای توضیح این اثر گلوکز بر حافظه (آزمایش حاضر)، سه مکانیسم پیشنهاد شد: افزایش فعالیت سیستم کولینرژیک، اثر مستقیم گلوکز بر سیستم اپیوئیدرژیک و تنظیم کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP.

بازکننده‌های مرکزی کانال پتاسیمی وابسته به ATP (K_{ATP})، مانند مورفین، دارای خاصیت ضددرد می‌باشند (ناریتا[1]، تاکاهاشی[2]، سوزوکی[3]، میساوا[4] و ناگازا[5]، ۱۹۹۳). به علاوه، مسدودکنندگان کانال (K_{ATP})، در برابر خاصیت ضد درد اپیوئیدها اثر آنتاگونیستی دارند (اوکانا[6]، پوزو[7]، باریوس[8]، روبلز[9] و بی‌ینز[10]، ۱۹۹۰؛ رافا[11] و مارتینز[12]، ۱۹۹۵) که این دخالت کانال‌های K_{ATP} را در بروز اثرات ضد درد اپیوئیدها نشان می‌دهد. تحریک رسپتورهای اپیوئید، می‌تواند کانال‌های پتاسیمی را نیز باز کند (ورز[13] و مک‌دونالد[14]، ۱۹۸۳؛ نورت[15]، ۱۹۸۹). در یک مطالعه مشخص شد که تجویز قبل از آزمون گلیبن‌کلامید، مسدودکننده کانال K_{ATP}، اختلال حافظه ناشی از مورفین را اصلاح کرد و بازیافت حافظه ایجاد شد. تجویز قبل از آزمون دیازوکسید، بازکننده کانال K_{ATP}، نقصان حافظه ناشی از مورفین را بازنگرداند، ولی تجویز این دارو همراه با مورفین، وابستگی به حالت مورفین را کاهش داد. پاسخی که با گلیبن‌کلامید القا شد،مخالف اثر تجویز دیازوکسید بود. این مطلب نشان دهنده دخالت کانال‌های K_{ATP} در فرآیند بازیافت حادثه است، ولی دال بر تداخل عمل تنظیم کننده‌های کانال K_{ATP} با مورفین در روز آزمایش نیست (زرین‌دست، جعفری، احمدی، جهانگیری، ۲۰۰۴). شاید کسی به این نتیجه برسد که اثر مشاهده شده گلیبن‌کلامید در این آزمایش از طریق فعال کردن رسپتورهای μ اپیوئیدی نبوده است، اما در راستای این فرضیه، سایر محققان گزارش داده‌اند که گلیبن‌کلامید تمایل زیادی هم به اتصال به رسپتورهای اپیوئیدی ندارد. در نتیجه این احتمال وجود دارد که بسته شدن کانال‌های پتاسیمی (در حالت تجویز قبل از آزمایش مورفین)، فراخوانی حافظه را تسهیل می‌کند. مکانیسم این عمل وابسته به رسپتورهای اپیوئیدی نیست.

طبق مطالعات اینتروینی-کالیسون و براتی (۱۹۸۴)، نقصان حافظه‌ای که به دنبال تجویز بتا اندورفین بعد از آموزش ایجاد می‌گردد، با فیزوستیگمین معکوس می‌شود. در ضمن، تزریق اینتراسپتال مورفین، در حدی که موجب نقصان عملکرد حافظه شود، ترشح استیل‌کولین در هیپوکامپ را کاهش می‌دهد. این مطلب نشان می‌دهد که در برخی عملکردها، سیستم کولینرژیک با مورفین تداخل عمل دارد (راگوزینو و گولد، ۱۹۹۴). از طرفی، طبق نظر استفانی و گولد (۲۰۰۱) تنظیم‌کنندگان کانال پتاسیمی وابسته به ATP، میزان استیل کولین را در هیپوکامپ افزایش می‌دهند و بنابراین سیستم کولینرژیک در بروز اثرات تنظیم‌کنندگان کانال پتاسیم دخیل است. در این آزمایش، تجویز اسکوپول‌آمین، مانع اثر گلیبن‌کلامید در بازیافت حافظه در روز آزمایش شد.

نتیجه اینکه، اثر مشاهده شده گلیبن‌کلامید در روز آزمایش، احتمالا بیشتر از طریق خاصیت آنتاگونیستی با کانال‌های پتاسیم وابسته به ATP و با احتمال کمتر به وسیله رسپتورهای اپیوئیدی μ اعمال شده است. شاید بازیافت حافظه به وسیله گلیبن‌کلامید در روز آزمایش، به دلیل اثر آن بر سیستم کولینرژیک ایجاد شده باشد.

سیستم آدنوزین و شناخت

آدنوزین یک تنظیم کننده کلیدی برای تحریک نورون‌ها و انتقال سیناپسی است (سباستیو و ریبیرو، ۲۰۰۰). اثر آن به وسیله چهار نوع رسپتور به نام‌های A_1، A_{2A}، A_{2B} و A_3 که با پروتئین‌های G جفت شده‌اند، اعمال می‌شود (هابر[16] و باریب[17]، ۲۰۰۱). فراوانترین رسپتور، نوع A_1 است که در عین حال دارای بیشترین قدرت اتصال در بین رسپتورهای آدنوزین در CNS می‌باشد. رسپتور A_1، آزاد شدن نوروترانسمیتر را مهار می‌کند (کانها[18]، ۲۰۰۱). رسپتور A_2 تحریک‌پذیری نورون و آزادسازی نوروترانسمیتر را افزایش می‌دهد. این اثر به وسیله عمل رسپتورهای

1- Narita
2 - Takahashi
3- Suzuki
4 - Misawa
5- Nagasa
6 - Ocana
7- Pozo
8 - Barrios
9- Robles
10 - Baeyens
11- Raffa
12- Martinez
13- Werz
14 - McDonald
15- North
16- Hauber
17- Bareib
18- Cunha

Archive of SID
www.SID.ir

A_{2A} با قدرت اتصال بیشتر و یا نوع A_{2B} با قدرت اتصال کمتر ایجاد می‌شود (سباستیو و ریبیرو، ۱۹۹۶). در ساختار هیپوکامپ، مقادیر زیاد رسپتور A_1 (مورفی[1] و اسنیدر[2]، ۱۹۸۲) ومقادیر کم رسپتور A_{2A} دیده می‌شود (کانها، جانسون[3]، کنستانتینو[4]، سباستیائو[5] و فردهلم[6]، ۱۹۹۶؛ رزین[7]، ربوا[8]، وودارد[9]، گوینت[10] و لیندن[11]، ۱۹۹۸). بسیاری از شواهد حاکی از آن است که آدنوزین اندوژن، تحریک‌پذیری نورون‌های هیپوکامپ را از طریق A_1 (کانها، سباستیو و ریبیرو[12]، ۱۹۹۸؛ دمندونکا[13]، سباستیو و ریبیرو، ۱۹۹۵) و A_2 (کانها، کنستانتینو و ریبیرو، ۱۹۹۷) تنظیم می‌کند. رسپتورهای A_1 بر شکل‌پذیری[14] سیناپسی وابسته به فعالیت در هیپوکامپ مؤثرند و به این ترتیب کاهش طولای مدت کارآیی سیناپسی را تعدیل و افزایش طولانی مدت کارایی سیناپسی را مهار می‌کنند (دمندونکا و ریبریرو[16]، ۱۹۹۷).

انواع متعدد آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های رسپتور A_1 وجود دارند که می‌توانند بر تنظیم مهار یادگیری اجتناب مؤثر باشند. در فراموشی متعاقب مصرف پنتیلن تترازول بعد از آموزش، مکانیسم اثر رسپتورهای A_1 دخالت دارد (همایون، خاوندگار و زرین‌دست، ۲۰۰۱). فعال شدن این رسپتورها یادگیری اجتناب غیر ارادی را در موش‌ها کاهش می‌دهد (زرین‌دست و شفقی، ۱۹۹۴). در حالی‌که مسدود شدن رسپتورهای A_1 و A_2 آدنوزین، اکتساب اطلاعات و ذخیره آن را در حافظه تسهیل می‌کند (هابر و باریب، ۲۰۰۱؛ زرین‌دست و شفقی، ۱۹۹۴). رسپتورهای آدنوزین در قشر سینگولیت خلفی، تثبیت اطلاعات در حافظه را از همان راهی مهار می‌کنند که مسدود شدن آنها اجتناب مهاری را در حافظه موش تسهیل می‌کند (پریرا[17] و همکاران، ۲۰۰۲). طبق مشاهدات، آمینوفیلین (که یک آنتاگونیست رسپتور آدنوزین است)، موجب بدتر شدن حمله تشنج پیوسته می‌گردد که علت آن تخریب نورون‌ها در موش‌ها بود (هانگ[18] و همکاران، ۲۰۰۲)، حال آنکه یک آگونیست اختصاصی رسپتور A_1 می‌تواند میزان تخریب و نقصان حافظه متعاقب حادثه ایسکمیک مغز را کاهش دهد (فون‌لوبیتز[19] و همکاران، ۱۹۹۶). به علاوه، تداخل عمل بین آنژیوتانسین IV و رسپتورهای A_1 آدنوزین در عملکرد اجتناب غیرفعال در موش‌ها ثابت شده است. بر اساس یک مطالعه، مصرف تئوفیلین (که آنتاگونیست آدنوزین است) حافظه را تقویت کرد، در حالی‌که آگونیست اختصاصی رسپتور A_1، موجب تضعیف حافظه گردید (چکالاروا[20]، کامبوروا[21] و گئورگیف[22]، ۲۰۰۱). به علاوه، فرض بر این است که رسپتورهای A_{2A} (و نه A_1) در ذخیره و تثبیت اطلاعات در حافظه دخیل‌اند (کوپف[23] و همکاران، ۱۹۹۹). نتیجه این که زیر گروه‌های رسپتور آدنوزین در مراحل پردازش حافظه دخالت دارند، ولی برای توضیح نقش دقیق هر نوع خاصی از زیر گروه‌های رسپتوری در حافظه، آزمایش‌های گسترده‌تری نیاز است.

کوله سیستوکینین و شناخت

کوله سیستوکینین[24] (CCK) یکی از فراوانترین نوروترانسمیترهای پپتیدی است که در مغز یافت می‌شود (دوکرای[25]، ۱۹۷۶). نوع اکتاپپتید سولفاته آن (CCK8) از طریق دو نوع رسپتور که با پروتئین G جفت شده‌اند، اثر می‌کند (وانک[26]، پیزگنا[27] و دویرت[28]، ۱۹۹۲؛ لی[29] و همکاران، ۱۹۹۳). رسپتور نوع CCK-B عمدتا در بافت مغزی وجود دارند و رسپتورهای نوع CCK-A گرچه تا حد زیادی در دستگاه گوارشی متمرکز شده‌اند، اما در برخی ازمناطق مغز هم یافت می‌شوند (هیل[30]، کامفل[31]، شاو[32] و وودرف[33]، ۱۹۸۷؛ مرسر[34] و بیرت[35]، ۱۹۹۷). در مغز CCK-A فقط در مناطق خاصی قرار دارد که عبارتند از: هیپوکامپ، هسته سولیتاریوس، هسته آکومبنس خلفی، ناحیه تگمنتال شکمی و ماده سیاه، در حالی که رسپتورهای CCK-B به صورت گسترده در مناطق مختلف سیستم عصبی مرکزی

1- Murphy
2 - Snyder
3- Johnsson
4 - Constantino
5- Sebastiao
6 - Fredholm
7- Rosin
8 - Robeva
9- Woodard
10 - Guyenet
11- Linden
12 - Ribeiro
13- DeMendonca
14 - Plasticity
15- Riberiro
16- Perira
17- Hung
18- VonLubitz
19 – Tchekalarova
20- Kambourova
21 – Georgiev
22- Kopf
23- cholecystokinin
24- Dockray
25- Wank
26- Pisegna
27- De Weerth
28- Lee
29- Hill
30- Camphell
31- Shaw
32- Woodruff
33- Mercer
34- Beart

Archive of SID
www.SID.ir

(CNS) پخش شده‌اند (هیل، کامفل، شاو و وودرف، ۱۹۸۷؛ هیل، شاو، گراهام[1] و وودرف، ۱۹۹۰). همچنین شواهد فراوانی وجود دارد که نشان می‌دهد CCK به عنوان یک نوروترانسمیتر عمل می‌کند و یک نقش تنظیمی بر بسیاری از نوروترانسمیترهای کلاسیک (شامل دوپامین، سروتونین، نوراپی‌نفرین، GABA، گلوتامات و اپیوئیدهای آندوژن) ایفا می‌کند (کراولی[2]، ۱۹۸۴؛ داگ[3] و روکوئز[4]، ۱۹۹۵). در هیپوکامپ و کورتکس فرونتال، یعنی مناطقی که در یادگیری و پردازش حافظه دخالت می‌کنند، کوله‌سیتوکینین غلظت زیادی دارد (دینگ[5] و بایر[6]، ۱۹۹۳). مطالعات متعدد رفتاری نشان دهنده دخالت پپتیدهای مربوط به CCK، درتنظیم فرآیند یادگیری و مراحل حافظه است. در بیشتر این مطالعات، از آزمون‌های اجتناب فعال و غیرفعال استفاده شده است (کاتسورا[7] و ایتو، ۱۹۸۶؛ ایتو و لال[8]، ۱۹۹۰؛ داگ و لنا[9]، ۱۹۹۸). طبق گزارش‌ها، آگونیست‌های غیراختصاصی رسپتور CCK مانند CCK-8 و سرولئین[10] (سرولتید[11]) تخریب اطلاعات از پیش آموخته شده را طولانی (درین[12]، داگ، بلومرت[13] و روکوئز ۱۹۹۴؛ کادار[14]، تلژدی[15]، ۱۹۸۱) و سازگاری با یک محیط جدید را تسریع می‌کنند (کراولی، ۱۹۸۴) و مانع فراموشی القا شده در آزمایشگاه در جوندگان می‌شوند (ایتو و لال، ۱۹۹۰). به علاوه، شاید هم آگونیست‌های CCK-A و CCK-B نقش‌های متفاوتی در عملکرد حافظه داشته باشند (هارو[16] و ارلاند[17]، ۱۹۹۳). به خصوص بین اثرات تسهیلی ناشی از CCK-A و اثرات مهاری CCK-B در مرحله ذخیره اطلاعات در حافظه، ارتباط وجود دارد (لمایر[18]، بوهم[19]، پیوت[20]، روکوئز و بلانچارد[21]، ۱۹۹۴). نقصان یادگیری و حافظه در موش‌های اولت[22]، که به علت یک اشکال ژنتیکی فاقد رسپتور CCK-A هستند، هم نشان داده شده است (نوموتو[23]، میاک[24]، اتا[25]، فوناکوشی[26] و میاکساکا[27]، ۱۹۹۹). ولی اطلاعاتی که اثرات آگونیست‌های CCK-B را بر عملکرد حافظه در حیوانات آزمایشگاهی توصیف کند، متفاوت‌اند.

طبق مطالعات، به نظر می‌رسد که سیستم CCK هیپوکامپ، در نقصان حافظه فضایی ناشی از استرس دخیل است (داگ، پفیلات[28]، کرت[29]، ملیک-پارسادانیانتز[30] و روکوئز، ۲۰۰۳). بر اساس گزارشی، آگونیست‌های اختصاصی CCK-B (یعنی CCK-4 و Bc 264) عملکرد حافظه را در جوندگان مختل می‌کند (درین و همکاران، ۱۹۹۴؛ کاتسورا و ایتو، ۱۹۸۶b؛ لمایر و همکاران، ۱۹۹۴). تجویز CCK-4 ممکن است بر تثبیت و بازیافت اطلاعات در حافظه کوتاه مدت افراد جوان و سالم اثر تخریبی داشته باشد، بدون اینکه در فعالیت سایکوموتور تغییری به وجود آورد (شلیک[31]، کوزیکی[32] و برادون[33]، ۱۹۹۸). به علاوه، سایر مشاهدات حاکی از آن است که تجویز سیستمیک آگونیست اختصاصی CCK-B، عملکرد شناختی موش‌ها را که در آزمون تغییر خودبه‌خودی و آزمون دو مرحله حافظه فضایی سنجیده می‌شود، افزایش می‌دهد (لادورل[34]، کلر[35]، بلومرت، روکوئز و داگ، ۱۹۹۷؛ میلون[36] و همکاران، ۱۹۹۷؛ لنا، سیمون[37]، روکوئز و داگ، ۱۹۹۹؛ تاقزوتی[38] و همکاران، ۱۹۹۹)؛ به نظر می‌رسد این اثرات وابسته به سیستم دوپامینرژیک بخش قدامی هسته آکومبانس باشد (لادورل و همکاران، ۱۹۹۷). از آنجا که به دنبال تزریق آگونیست CCK-B در هسته قدامی آکومبانس، تغییرات بیوشیمیایی و رفتاری متناقضی به وجود آمد (داگ، درین، بلانچارد و روکوئز، ۱۹۹۲؛ لادورل، کلر، روکوئز و داگ، ۱۹۹۳)، احتمالا اثرات سیستمیک آگونیست‌های CCK-B نمی‌توانست از تداخل عمل مستقیم رسپتورهای CCK-B و ترمینال‌های دوپامینرژیک در هسته آکومبانس منشأ گرفته باشد. اطلاعات موجود حاکی از دخالت فیزیولوژیک سیستم CCK از طریق رسپتورهای CCK-B در هیپوکامپ است که موجب ارتقای عملکرد جوندگان در تست‌های شناخت فضایی حافظه می‌شود

1- Graham
2 - Crawley
3- Daugé
4 - Roques
5- Ding
6 - Bayer
7- Katsuura
8 - Lal
9- Léna
10 - Cerulein
11- Ceruletide
12 - Derrien
13- Blommaert
14 - Kadar
15- Telegdy
16 - Harro
17- Orland
18 - Lemaire
19- Bohme
20 - Piot
21- Blanchard
22 - OLETF
23- Nomoto
24 - Miyake
25- Ohta
26 - Funakoshi
27- Miyaksaka
28 - Pophillat
29- Creté
30 - Melik-Parsadaniantz
31- Shlik
32- Koszycki
33- Bradwejn
34- Ladurelle
35- Keller
36 - Millon
37- Simon
38 – Taghzouti

Archive of SID
www.SID.ir

(سبرت[1] و همکاران، ۱۹۹۹). همگام با این مشاهدات، مشخص شده است که اثرات تسهیلی ناشی از فعال شدن رسپتور CCK-B بر مراحل حافظه در شرایطی که فرد دچار تحریک عاطفی می‌شود، از طریق اعصاب دوپامینرژیک در آمیگدال مرکزی (وینیکا[2] و ویسنوسکی[3]، ۱۹۹۹) و نیز هیپوکامپ اعمال می‌شود (وینیکا و ویسنوسکی، ۲۰۰۰).

اکسید نیتریک و شناخت

گاز رادیکال آزاد نیتریک اکسید (NO) یک پیامبر داخل سلولی محسوب می‌شود (اسنیدر، ۱۹۹۲). این گاز محلول، دارای طول عمر کوتاه می‌باشد و به راحتی انتشار می‌یابد. اکسیدنیتریک که به وسیله آنزیم No سنتاز (NOS) از L – آرژینین ساخته می‌شود، در مناطق مختلف مغز (و از جمله هیپوکامپ) وجود دارد (وینسنت[4]، ۱۹۹۴). فعالیت آنزیم می‌تواند با نیتروآنالوگ‌های L– آرژینین مهار شود (مونکادا[5]، ۱۹۹۲). فعال شدن رسپتورهای N– متیل– D– آسپارتات (NMDA) از طریق این مسیر آنزیمی، ساخت NO را در برش‌های مخچه (گارت‌ویت[6]، چارلز[7] و چس– ویلیامز[8]، ۱۹۸۸؛ گارت‌ویت، گارت‌ویت، پالمر[9] و مونکادا[10]، ۱۹۸۹) و هیپوکامپ (ایست[11] و گارت‌ویت، ۱۹۹۱) القا می‌کند. NO تولید شده به سرعت از راه غشاها منتشر می‌شود و گوانیلات سیکلاز را فعال می‌سازد و در نتیجه میزان cGMP داخل سلولی افزایش می‌یابد که این خود فعالیت نورونی را تنظیم می‌کند (گارت‌ویت و همکاران، ۱۹۸۸؛ ایست و گارت‌ویت، ۱۹۹۱).

مطالعات متعددی با موضوع نقش NO در یادگیری و ایجاد حافظه صورت گرفته است. در القای یک تقویت سیناپسی طولانی‌مدت (LTP) هم آزادسازی NO و هم فعال کردن رسپتور NMDA لازم می‌باشد. LTP شامل رویدادهای الکتروفیزیولوژیکی می‌باشد که به شکل‌پذیری سیناپسی و یادگیری منجر می‌شود (هالی[12]، ویلکاکس[13] و چاپمن[14]، ۱۹۹۲؛ بلیس[15] و کالینگریج[16]، ۱۹۹۳؛ هالی و شومن[17]، ۱۹۹۴). LTP می‌تواند با نیتروآنالوگ‌های L–آرژینین مهار شود (بوهم[18]، بن[19]، استوتزمن[20]، دبل و بلانچارد، ۱۹۹۱) . اگرچه نتایج مطالعات رفتاری متعدد روی انواع مختلف جوندگان، حاکی از آن است که ترکیباتی که NO سنتاز را مسدود می‌کنند، یادگیری را مهار می‌نمایند، مطالعات این مطلب را تأیید نمی‌کنند (پیتسیکاس[21]، ریگامونتی[22]، سلا[23] و مولر[24]، ۲۰۰۲). شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد حین یادگیری و اکتساب حافظه، تغییراتی در نورون‌های ایجاد کننده NO به وقوع می‌پیوندد. تنظیم در مغز موش‌ها، با افزایش نورون‌های NOS مربوط به حافظه نشان داده شده است که باز هم مؤید دخالت NO در فرآیند یادگیری فضایی و حافظه می‌باشد (زانگ[25]، چن[26] و وانگ[27]، ۱۹۹۸). نتایج یک مطالعه نشان داد که در شرایط آزمایشگاهی، اکسیدنیتریک فقط در مراحل تسهیل شده یادگیری و حافظه که تحت اثر L– آرژنین ایجاد شده بود، دخالت داشت و در مراحل عادی یادگیری نقشی نداشت (تلژدی و کوکافسکی[28]، ۱۹۹۷). به علاوه، نقش NO در مراحل مختلف حافظه مشخص و حتی برای اهدای NO در موارد اختلالات حافظه انسانی هم پیشنهاد شده است (پیتسیکاس و همکاران، ۲۰۰۲).

رسپتور گلوتامات و شناخت

گلوتامات نوروترانسمیتر غالب تحریکی در مغز پستانداران است (کالینگریج و لستر[29]، ۱۹۸۹؛ هلمن[30] و هینمن[31]، ۱۹۹۴؛ ازاوا[32]، کامیا[33] و تسوزوکی[34]، ۱۹۹۸؛ میکلیس[35]، ۱۹۹۸). رسپتورهای گلوتامات یا به صورت کانال‌های یونی سدیم و کلسیم وابسته به لیگاند یونوتروپیک[36] و یا متابوتروپیک[37] هستند یعنی سیگنال به سایر پیامبرهای داخل سلولی مانند اینوزیتول تری فسفات یا AMP حلقوی انتقال می‌یابد. انتقال سریع، با رسپتورهای یونوتروپیک گلوتامات میسر می‌شود. این رسپتورها بر اساس

1- Sebert
2 - Winnicka
3- Wisniewski
4 - Vincent
5- Moncada
6 - Garthwaite
7- Charles
8 - Chess-Williams
9- Palmer
10 - Moncada
11- East
12 - Haley
13- Wilcox
14 - Chapman
15- Bliss
16 - Colingridge
17- Schuman
18 - Bohme
19- Bon
20 - Stutzman
21- Pitsikas
22 - Rigamonti
23- Cella
24 – Muller
25- Zhang
26- Chen
27- Wang
28- Kokavszky
29- Lester
30- Hollmann
31- Heinemann
32- Ozawa
33- Kamiya
34- Tsuzuki
35- Michaelis
36- ionotropic
37- metabotropic

Archive of SID
www.SID.ir

واکنش‌های غیر فیزیولوژیک با آنالوگ گلوتامات به زیرگروه‌هایی طبقه‌بندی می‌شوند که عبارت‌اند از:

N – متیل – D – آسپارتات (NMDA)، آمینو – ۳ – هیدورکسی –۵– متیل – ۴– ایزوکسازولپروپیونیک اسید (AMPA) و کاینات (KA). AMPA و KA اغلب همراه هم به عنوان رسپتورهای non-NMDA نامیده می‌شوند (پلاتنیک[1]، کوراموتو[2] و یوندا[3]، ۲۰۰۰؛ ریدل[4]، پلات[5] و میچو[6]، ۲۰۰۳).

هم رسپتورهای نوع یونوتروپیک (iGluR) و هم نوع متابوتروپیک (mGluR) به صورت متفاوت در مناطق پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی تجمع یافته‌اند تا در انتقال پیام عصبی و پردازش سیگنال‌ها؛ یعنی اعمالی که به یادگیری و ایجاد حافظه منجر می‌شود، مشارکت کنند (استورم–ماتیسن[7] و همکاران، ۱۹۸۳؛ استورم–ماتیسن، دانبولت[8] و اوترسن[9]، ۱۹۹۵). رسپتورهای گلوتامات در بیماری‌های مختلف، شامل اختلالات تجزیه‌ای، اسکیزوفرنیا یا سایر انواع دمانس گرفتار می‌شوند (الیسون[10]، ۱۹۹۵؛ پلیکیاری[11] و کاستانتینو[12]، ۱۹۹۹) و همچنین در تقویت سیناپسی طولانی مدت (LTP) و نیز در تضعیف سیناپسی طولانی مدت[13] (LTD) نقش دارند (بیر[14] و آبراهام[15]، ۱۹۹۶؛ بلیس و کالینگریج، ۱۹۹۳؛ ریدل، وتزل[16] و ریمن[17]، ۱۹۹۶). آنتاگونیست‌های NMDA، موجب تخریب روند دریافت و ذخیره اطلاعات در مراحل مختلف یادگیری می‌شوند (بیر[18] و آبراهام[19]، ۱۹۹۶؛ بلیس و کالینگریج، ۱۹۹۳؛ ریدل، وتزل[20] و ریمن، ۱۹۹۶) که نشان دهنده دخالت رسپتورهای NMDA در شکل‌پذیری سیناپسی سیستم عصبی مرکزی است (بلیس و کالینگریج، ۱۹۹۳). همچنین در برخی مطالعات، مشخص شده است که رسپتورهای متابوتروپیک گلوتامات، به صورت حیاتی در شکل‌پذیری سیناپسی مناطق متعددی از مغز دخیل‌اند و به نظر می‌رسد در برخی از مراحل یادگیری و حافظه، نقش اساسی دارند (ریدل و ریمن، ۱۹۹۶). اما اثرات رفتاری موادی که با NMDA یا رسپتورهای متابوتروپیک تداخل عمل دارند، از لحاظ شدت اثر و زمان مورد نیاز (بر اساس موضوع یادگیری مورد استفاده) تفاوت زیادی دارند (دانیسز[21]، زایاکوفسکی[22] و پارسونز[23]، ۱۹۹۵؛ ریدل و ریمن، ۱۹۹۶). اگر یک آنتاگونیست رقابتی NMDA (D –۲– آمینو –۵– فسفو نووالرات یا D-AP5) در داخل بطن مغز تزریق شود، القای LTP در هیپوکامپ را مسدود می‌کند و فرآیند یادگیری فضایی را در یک ماز آبی[24] مختل می‌کند (موریس[25]، اندرسون[26]، لینچ[27] و بادری[28]، ۱۹۸۶). سایر مطالعات نشان داده‌اند که آنتاگونیست‌های رسپتور NMDA می‌توانند فرآیند یادگیری از راه بینایی را در مازآبی یا در یک ماز شعاعی[29] تخریب کنند (آپچرچ[30] و وهنر[31]، ۱۹۹۰؛ ساسیر[32] و کاین[33]، ۱۹۹۵؛ لیفولد[34] و جرارد[35]، ۱۹۹۱). همچنین بنظر می‌رسد که آنتاگونیست رسپتور NMDA هم در حافظه در حال فعالیت و هم در حافظه مرجع موش‌هایی که قبل از درمان، آموزش داده نشده بودند یا در موش‌های آموزش دیده‌ای که در محیط جدید مورد آزمایش قرار گرفتند، اخلال ایجاد می‌کنند. به رغم این حالت، این موارد بر حافظه در حال فعالیت و یا حافظه مرجع موش‌های آموزش دیده‌ای که در محیط‌های آشنا، آزمایش شدند، اثری نداشت (کارامانوس[36] و شاپیرو[37]، ۱۹۹۴). بر اساس این اطلاعات، شاید فعال کردن رسپتورهای NMDA در تنظیم نمایش فضایی دخیل باشد، ولی این نقش به فاکتورهای متعددی وابسته است که عمدتا شامل تجربه فرد و فاکتورهای محیطی می‌شود. آنگرر[38]، ماتیس[39] و ملان[40] (۱۹۹۸) نشان دادند که آنتاگونیست‌های رسپتور NMDA بر مراحل اکتساب، بازیافت یا فراموشی اطلاعات اثری نداشتند و حافظه در حال فعالیت یا کوتاه مدت را هم تخریب نکردند. طبق نظر آنان، بخش اعظم اشکال در مراحل یادگیری و حافظه کوتاه مدت که به دنبال تجویز آنتاگونیست‌های NMDA به صورت متوالی ایجاد می‌شود، پس از

1- Plátenik
2 - Kuramoto
3- Yoneda
4 - Riedel
5- Platt
6 - Micheau
7- Storm-Mathisen
8 - Danbolt
9- Ottersen
10 - Ellison
11- Pellicciari
12 - Costantino
13- long-term depression
14 - Bear
15- Abraham
16 - Wetzel
17- Reymann
18- Bear
19- Abraham
20 - Wetzel
21- Danysz
22 - Zajaczkowski
23- Parsons
24 - water maze
25- Morris
26 - Anderson
27- Lynch
28- Baudry
29- radial maze
30 - Upchurch
31- Wehner
32 - Saucier
33- Cain
34 - Lyfold
35- jarrard
36 – Caramanos
37- Shapiro
38- Ungerer
39- Mathis
40- Mélan

Archive of SID
www.SID.ir

تجویز این داروها با دوزهای شناخته شده و قبل از آموزش، برای ایجاد اثرات غیر اختصاصی (مانند اثرات مشابه ضد اضطرابی، رفع اختلالات حسی و حرکتی یا اثر ضد درد) به وجود می‌آید. این محققان، پس از استفاده از این داروها (بعد از آموزش) اظهار داشتند که آنتاگونیست‌های NMDA قادر نیستند بر عمل ذخیره اطلاعات اثری داشته باشند. بر خلاف این، آنتاگونیست‌های NMDA، در ذخیره طولانی مدت اطلاعات در تکالیف اجتناب مازy[1] و یادگیری فشار میله[2] نقصان قابل توجهی ایجاد کردند. طبق نظر آنگرر و همکاران (۱۹۹۸) فعال کردن رسپتورهای NMDA مکانیسم‌هایی ایجاد می‌کند که موجب افزایش کارآیی بعد از آموزش می‌شود. همچنین از نظر آنها هم رسپتورهای NMDA و هم mGluRs در پیشرفت خود به خودی عملکرد در تکلیف یادگیری فشار میله دخالت دارند. درضمن بر اساس برخی تحقیقات، تجویز سیستمیک آنتاگونیست NMDA، MK801، موجب اختلال حافظه می‌شود. اما هسته آکومبانس ممکن است در فرآیند یادگیری و حافظه دخیل باشد (آنت[3]، مک‌گرگور[4] و رابینز[5]، ۱۹۸۹؛ فلورسکو[6]، سیمنز[7] و فیلیپز[8]، ۱۹۹۶؛ مالدونادو-ایریزاری[9] و کلی، ۱۹۹۴؛ پلگر[10]، اسپوجیت[11] و کولز[12]، ۱۹۹۴؛ شاکتر[13]، یانگ[14]، اینیس[15] و موژنسون[16]، ۱۹۸۹؛ سیمن[17] و ون‌تول[18]، ۱۹۹۴). اگر به وسیله اسید ایبوتنیک[19] (که موجب القای تخریب جسم سلولی می‌شود) به این بخش مغز آسیب وارد شود (شوارز[20] و همکاران، ۱۹۷۹)، در نتایج آزمون افتراق شیئی جابجا شده[21] یا سایر پارامترهای اندازه‌گیری شده، تغییری ایجاد نمی‌شود. بنابراین نظر بر این است که تجویز سیستمیک MK-801 بر مناطقی به جز هسته آکومبانس اثر می‌کند. همچنین نتیجه گرفته شده است که برای درک بهتر انتقال گلوتامات در هسته آکومبانس و ساختمان‌های مربوط به آن برای تنظیم حافظه و پردازش اطلاعات تحقیقات بیشتری مورد نیاز است (آدریانی[22] و همکاران، ۱۹۹۸).

1- y-maze avoidance
2 - bar-press learning task
3- Annett
4 - McGregor
5- Robbins
6 - Floresco
7- Seamans
8 - Phillips
9- Maldonado-Irizarry
10 - Ploeger
11- Spuijit
12 - Cools
13- Schacter
14 - Yang
15- Innis
16 - Mogenson
17- Seeman
18 - Van Tol
19- Ibotenic – aicd
20 - Schwarez
21- displaced object discrimination test
22- Adriani

منابع

Adriani, W., Felici, A., Sargolini, F., Roullet, P., Usiello, A., Oliverio, A., & Mele, A. (1998). N-methyl-D-aspartate and dopamine receptor involvement in the modulation of locomotor activity and memory processes. *Experimental Brain Research*, *123*, 52-59.

Alvarez, E.O., Ruarte, M.B., & Banzan, A.M. (2001). Histaminergic systems of the limbic complex on learning and motivation. *Behavioral and Brain Research*, *124*, 195-202.

Alvarez, E.O., Ruarte, M.B., & Banzan, A.M. (2001). Histaminergic systems of the limbic complex on learning and motivation. *Behavioral and Brain Research*, *124*, 195-202.

Amoroso, S., Schmid-Antomarchi, H., Fosset, M., & Lazdunski, M. (1999). Glucose, sulfonylureas, and neurotransmitter release: Role of ATP-sensitive K1 channels. *Science, 247*, 852-854.

Annett, L.E., McGregor, A., & Robbins, T.W. (1989). The effects of ibotenic acid lesion of the nucleus accumbens on spatial learning and extinction in the rar. *Behavioral and Brain Research*, *31*, 321-242.

Arrang, J.M., Garbarg, M., & Schwartz, J.C. (1985). Autoregulation of histamine release in brain by presynaptic H3-receptors. *Neuroscience*, *15*, 553-562.

Arrang, J.M., Garbarg, M., & Schwartz, J.C. (1985). Autoregulation of histamine release in brain by presynaptic H3-receptors. *Neuroscience*, *15*, 553-562.

Arrang, J.M., Gulat-Marnay, C., Defontaine, N., & Schwartz, J.C. (1991). Regulation of histamine release in rat hypothalamus and hippocampus by presynaptic galanin receptors. *Peptides, 12*, 1113-1117.

Baratti, C.M., Introini-Collison, I.B., & Huygens, P. (1984). Possible interaction between centralcholinergic muscarinic and opioid peptidergic systems during memoryconsolidation in mice. *Behavioral Neuralogy and Biology*, *40*, 155-169.

Barros, D.M., Izquierdo, L.A., Medina, J.H., & Izquierdo, I. (2002). Bupropion and sertraline enhance retrieval of recent and remote long-term memory in rats. *Behavioral Pharmacology*, *13*, 215-220.

Archive of SID
www.SID.ir

Bear, M.F., & Abraham, W.C. (1996). Long-term depression in hippocampus. *Annual Review of Neuroscience*, *19*, 437-462.

Beatty, W.W. (1983). Opiate antagonists, morphine and spatial memory in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *19*, 397-401.

Bliss, T.V.P., & Collingridge, G.L. (1993). A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, *361*, 31-39.

Bliss, T.V.P., & Collingridge, G.L. (1993). A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, *361*, 31-39.

Böhme, G.A., Bon, C., Stutzman, J.M., Doble, A., & Blanchard, J.C. (1991). Possible involvement of nitric oxide in long-term potentiation. *European Journal of Pharmacology*, *199*, 379-381.

Bouaziz, H., Tong, C.Y., Yoon, Y., Hood, D.D., & Eisenach, J.C. (1996). Intravenous opioids stimulate norepinephrine and acetylcholine release in spinal cord dorsal horn-systematic studies in sheep and an observa tion in a human. *Anesthesiology*, *84*, 143-154.

Brake, K.E., & Hough, L.B. (1992). Morphine-induced increases of extracellular hiatamine levels in the periaqueductal gray in vivo; A microdialysis study. *Bain Research*, *572*, 146-153.

Bruins-Slot, L.A., & Colpaert, F.C. (1999). Opiate state of memory: Receptor mechanisms. *Journal of Neuroscience*, *19*, 10520-10529.

Caramanos, Z., & Shapiro, M.L. (1994). Spatial memory and N-methyl-D-aspartate receptor antagonists APV and MK-801: Memory impairments depend on familiarity with the environment, drug dose, and training duration. *Behavioral Neuroscience*, *108*, 30-43.

Colingridge, G.L., & Lester, R.A.J. (1989). Excitatory amino acid receptors in the vertebrate central nervous system. *Pharmacological Review*, *41*, 143-210.

Crawley, J.N. (1984). Cholecystokinin accelerates the rate of habituation to a novel environment. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *20*, 23-27.

Cunha, R.A. (2001). Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: Different roles, different sources and different receptors. *Neurochemistry International, 38*, 107-125.

Cunha, R.A., Constantino, M.D., & Riberiro, J.A. (1997). ZM241385 is an antagonist of the facilitatory responses produced by the A_{2A} adenosine receptor agonists CGS21680 and HENECA in the rat hoppocampus. *British Journal of Pharmacology*, *122*, 1279-1284.

Cunha, R.A., Johnsson, B., Constantino, M.D., Sebastiao, A.M., & Fredholm, B.B. (1996). Evidence for high-affinity binding sites for the adenosine A_{2A} receptor agonist [3H] CGS21680 in the rat hippocampus and cerebral cortex that are different from striatal A2A receptors. *Naunyn. Schmiedebergs Archives of Pharmacology*, *353*, 261-271.

Cunha, R.A., Sebastiao, A.M., & Ribeiro, J.A.(1998). Inhibition by ATP of hippocampal synaptic transmission requires localized extracellular catabolism by ecto-nucleotidases into adenosine and channeling to adenosine A_1 receptors. *Journal of Neuroscience*, *18*, 1987-1995.

Danysz, W., Zajaczkowski, W., & Parsons, C.G. (1995). Modulation of learning processes by ionotropic glutamate receptor ligangds. *Behavioral Pharmacology*, *6*, 455-474.

Daugé, V., & Léna, I. (1998). CCK in anxiety and cognitive processes. *Neuroscience and Biochemistry Review*, *22*, 815-825.

Daugé, V., & Roques, B.P. (1995). Opioid and CCK systems in anxiety and reward. In J. Bradwejn & E. Vasar (Eds.), *Cholecystokinin and anxiety: From neuron to behavior* (pp.151-157). Austin, Springer-Verlag, R.G., Landes Company.

Daugé, V., Derrien, M., Blanchard, J.C., & Roques, B.P. (1992). The selective CCK-B agonist BC 264 injected in the anteralateral part of the nucleus accumbens, reduced the spontaneous alteration behaviour of rats. *Neuropsychopharmacology, 31*, 67-75.

Daugé, V., Pophillat, M., Creté D., Melik-Parsadaniantz, S., & Roques, P. (2003). Involvement of brain endogenous cholecystokinin in stress-induced impairment of spatial recognition memory. *Neuroscience, 118*, 19-23.

De Almeida, M.A., & Izquierdo, I. (1984). Effect of the intraperitoneal and intracerebroventricular administration of ACTH, epinephrine, or beta-endorphin on retrieval of an inhibitory avoidance task in rats. *Behavioral Neuralogy and Biology*, *40*, 119-122.

De Almeida, M.A.M., & Izquierdo, I. (1986). Memory facilitation by histamine. *Archives International Pharmacodynamy Therapie*, *283*, 193-198.

De Mendonça, A., & Riberiro, J.A. (1997). Adenosine and neuronal plasticity. *Life Science*, *60*, 241-245.

De Mendonça, A., Sebastiao, A.M., & Ribeiro, J.A. (1995). Inhibition of NMDA receptor-mediated currents in isolated rat hippocampal neurones by adenosine A_1 receptor activation. NeuroReport, *6*, 1097-1100.

Decker, M.W., & McGaugh, J.L. (1991). The role of interactions between the cholinergic and other neuromodulatory systems in learning and memory. *Synapse*, *7*, 151-168.

Derrien, M., Daugé, V., Blommaert, A., & Roques, B.P. (1994). The selective CCK-B agonist , BC 264, impaires socially reinforced memory in the three runaway test in rats. *Behavioral Brain Research*, *65*, 139-146.

Ding, X.Z., & Bayer, B.M. (1993). Increases in CCK mRNA and peptide in different brain area following acute and chronic administration of morphine. *Brain Research*, *625*, 139-144.

Archive of SID

www.SID.ir

Dirksen, R., & Nijhuts, G.M.M. (1983). The relevance of cholinergic transmission blockade at the spinal level to opiate effectiveness. *European Journal of Pharmacology*, *91*, 215-221.

Dockray, G.J. (1976). Immunochemical evidence of cholecystokinin like peptide in brain. *Nature*, *264*, 568-570.

East, S.J., & Garthwaite, J. (1991). NMDA receptor activation in rat hippocampus induces cyclic GMP formation through the L-arginine-nitric oxide pathway. *Neuroscience Letters*, *123*, 17-19.

Eidi, M., Zarrindast, M.R., Eidi, A., Oryan, Sh., & Parivar, K. (2003). Effects of histamine and cholinergic systems on memory retention of passive avoidance learning in rats. *European Journal of Pharmacology*, *465*, 91-96.

Ellison, G. (1995). The N-methyl-D-aspartate antagonists phencyclidine, ketamine and dizocilpine as both behavior and anatomical models of the dementias. *Brain Research Review*, *20*, 250-267.

Endou, M., Kazuhiko, Y., Sakurai, E., Fukudo, S., Hongo, M., & Watanabe, T. (2001). Food-deprived activity stress decreased the activity of the histaminergic neuron system in rats. *Brain Research*, *981*, 32-41.

Flood, J.F., Uezu, K., & Morley, J.E. (1998). Effect of histamine H_2 and H_3 receptor modulation in the septum on post-training memory processing. *Psychopharmacology, 140*, 279-284.

Floresco, S.B., Seamans, J.K., & Phillips, A.G. (1996). Differential effects of lidocaine infusions into the ventral CA1/subiculum or the nucleus accumbens on acquisition and retention of spatial information. *Behavioral Brain Research*, *81*, 163-171.

Fontana, D.J., Inouye, G.T., & Johnson, R.M. (1994). Linopirdine (DuP 996) improves performance in several tests of learning and memory by modulation of cholinergic neurotransmission. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *49*, 1075-1082.

Frisch, C., Hasenõhrl, R.U., Haas, H.L., Weiler, H.T., Steinbusch, H.W.M., & Huston, J.P. (1998). Facilitation of learning after lesions of the tuberomammillary nucleus region in adult and aged rats. *Experimental Brain Review*, *118*, 447-456.

Frisch, C., Hasenõhrl, R.U., Haas, H.L., Weiler, H.T., Steinbusch, H.W.M., & Huston, J.P. (1998). Facilitation of learning after lesions of the tuberomammillary nucleus region in adult and aged rats. *Experimental Brain Review*, *118*, 447-456.

Frisch, C., Hasenõhrl, R.U., Krauth, J., & Huston, J.P. (1998). Anxiolytic-like behavior after lesion of the tuberomammillary nucleus E_2-region. *Experimental Brain Research*, *119*, 260-264.

Garthwaite, J., Charles, S.L., & Chess-Williams, R. (1988). Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature*, *336*, 385-388.

Garthwaite, J., Charles, S.L., & Chess-Williams, R. (1988). Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature*, *336*, 385-388.

Garthwaite, J., Garthwaite, G., Palmer, R.M.J., & Moncada, S. (1989). NMDA receptor activation induces nitric oxide synthesis from arginine in rat brain slices. *European Journal of Pharmacology*, *172*, 413-416.

Gulat-Murray, C., Lafitte, A., Arrang, J.M., & Schwartz, J.C. (1989). Regulation of histamine release and synthesis in the brain by muscarinic receptors. *Journal of Neurochemistry*, *52*, 248-254.

Haas, H.L., Reiner, P.B., & Greene, R.W. (1991). Histaminergic and histaminoceptive neurons: Electrophysiological studies in vertebrates. In T. Wanatabe & H. Wada (Eds.), *Histaminergic neurons: Morphology and function* (pp. 195-208). CRC Press. Boca Ratton.

Haley, J.E., & Schuman, E.M. (1994). Involvement of nitric oxide in synaptic plasticity and learning. *Neurosciences*, *6*, 11-20.

Haley, J.E., Wilcox, G.L., & Chapman, P.F. (1992). The role of nitric oxide in hippocampal long-term potentiation. *Neuron*, *8*, 211-216.

Haratounian, V., Barnes, E., & Davis, K.L. (1985). Cholinergic modulation of memory in rats. *Psychopharmacology, 87*, 266-271.

Harro, J., & Orland, L. (1993). Cholecystokinin receptors and memory: A radial maze study. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *44*, 509-517.

Harro, J., & Orland, L. (1993). Cholecystokinin receptors and memory: A radial maze study. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *44*, 509-517.

Hauber, W., & Bareib, A. (2001). Facilitative effects of an adenosine A_1/A_2 receptor blockade on spatial memory performance of rats: Selective enhancement of reference retention during the light period. *Behavioral Brain Research*, *118*, 43-52.

Heijna, M.H., Padt, M., Hogenboom, F., Portoghese, P.S., Mulder, A.H., & Schoffelmeer, A.N.M. (1990). Opioid receptor-mediated inhibition of dopamine andacetylcholine release from slices of rat nucleus accumbens, olfactorytubercle and frontal cortex. *European Journal of Pharmacology*, *181*, 267-278.

Hill, D.R., Camphell, N.J., Shaw, T.M., & Woodruff, G.M. (1987). Autoradiographic localization and biochemical characterization of peripheral type CCK receptors in rat CNS using highly selective nonpeptide CCK antagonists. *Journal of Neureoscience*, *7*, 2967-2976.

Hill, D.R., Shaw, T.N., Graham, W., & Woodruff, G.N. (1990). Autoradiographical detection of CCK-A receptors in primate brain using ^{125}I-Bolton Hunter CCK-8 and ^{3}H-MK 329. *Journal of Neuroscience*, *10*, 1070-1081.

Archive of SID

www.SID.ir

Hollmann, M., & Heinemann, S. (1994). *Annul Reviw of Neuroscience*, *17*, 31-108.

Homayoun, H., Khavandgar, S., & Zarrindast, M.R. (2001). Effects of adenosine receptor agonists and antagonists on pentylentetrazole-induced amnesia. *European Journal of Pharmacology*, *430*, 289-294.

Hung, P.L., Lai, M.C., Yang, S.N., Wang, C.L., Liou, C.W., Wu, M.C., Wang, T.J., & Huang, L.T. (2002). Aminophylline exacerbates status epilepticus-induced neuronal damages in immature rats: A morphological, motor and behavioral study. *Epilepsy Research*, *49*, 218-225.

Huston, J.P., Wagner, U., & Hasen hrl, R.U. (1997). The tuberomammaillary nucleus projection in the control of learning, memory and reinforcement processes: Evidence for an inhibitory role. *Behvioral Brain Research*, *83*, 97-105.

Inagaki, N., Yamatodani, A., Ando-Yamamoto, M., Tohyama, M., Watanabe, T., & Wada, H. (1988). Organization of histaminergic fibers in the rat brain. *Journal of Comprative Neurology*, *273*, 282-300.

Introini-Collison, I.B., & Baratti, C.M. (1984). The impairement of retention induced by beta-endorphin in mice may be a reduction of central cholinergic activity. *Behavioral Neuralogy and Biology*, *41*, 152-163.

Introini-Collison, I.B., & Baratti, C.M. (1984). The impairement of retention induced by beta-endorphin in mice may be a reduction of central cholinergic activity. *Behavioral Neuralogy and Biology*, *41*, 152-163.

Itoh, S., & Lal, H. (1990). Influences of cholecystokinin and analogues on memory processes. *Drug Reveiw Research*, *21*, 257-276.

Itoh, Y., Oishi, R., Nishibori, M., & Saeki, K. (1988). Involvement of mu receptors in the opioid-induced increase in the turnover of mouse brain histamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapie*, *244*, 1021-1026.

Izquierdo, I. (1979). Effect of naloxone and morphine on various forms of memory in the rat: Possible role of endogenous opiate mechanisms in memory consolidation. *Sychopharmacology*, *66*, 199-203.

Izquierdo, I., & Dias, R.D. (1983a). Effect of ACTH, epinephrine, beta-endorphin, naloxone, and of the combination of naloxone or beta-endorphin with ACTH or epinephrine on memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, *8*, 81-87.

Izquierdo, I., & Dias, R.D. (1983b). Endogenous state-dependency: Memory regulation by post-training and pre-testing administration of ACTH, beta -endorphin, adrenaline and tyramine. *Brazilian Journal of Medical Biology Research*, *16*, 55-64.

Izquierdo, I., De Almeida, M.A., & Emiliano, V.R. (1985). Unlike beta-endorphin, dynorphine 1-13 does not cause retrograde amnesia for shuttle avoidance or inhibvitory avoidance learning in rats. *Psychopharmacology, 87*, 216-218.

Izquierdo, I., Paiva, A.C., & Elisabetsky, E. (1980). Post-training intraperitoneal administration of leu-enkephalin and beta-endorphin causes retrograde amnesia for two different tasks in rats. *Behavioral Neuralogy and Biology*, *28*, 246-250.

Jafari, M.R., Zarrindast, M.R., & Djahanguiri, B. (2004). Effects of different doses of glucose and insulin on morphine state dependent memory of passive avoidance in mice. *Psychopharmacology* (in press).

Kadar, T., Fekete, M., & Telegdy, G. (1981). Modulation of passive avoidance behavior of rats by intracerebroventricular administration of cholecystokinin sulfate ester and nonsulfated cholecystokinin octapeptide. *Acta Physiology Academy of Science of Hungary*, *58*, 269-274.

Kamei, C., & Tasaka, K. (1991). Participation of histamine in the step-through active avoidance response and its inhibition by H_1-blockers. *Japanian Journal of Pharmacology*, *57*, 473-482.

Kameyama, T., Nabeshima, T., & Kozawa, T. (1986). Step-down-type passive avoidance- and escape-learning method. Suitability for experimental amnesia models. *Journal of Pharmacological Methods*, *16*, 39-52.

Katsuura, G., & Itoh, S. (1986a). Preventive effect of cholecystokinin octapeptide on experimental amnesia in rats. *Peptides*, *7*, 105-110.

Katsuura, G., & Itoh, S. (1986b). Passive avoidance deficite following intracerebroventricular administration of cholecystokinin tetrapeptide amide in rats. *Peptides*, *7*, 809-814.

Khateb, A., Fort, P., Pegna, A., Jones, B.E., & Mühlethaler, M. (1995). Cholinergic nucleus basalis neurons are excited by histamine in vitro. *Neuroscience*, *69*, 495-506.

Khavandgar, S., Homayoun, H., Torkaman-Boutorabi, A., & Zarrindast, M.R. (2002). The effects of adenosine receptor agonists and antagonists on morphine state-dependent memory of passive avoidance. *Neurobiology and Learning Memory*, *78*, 390-405.

Kopf, S.R., Buchholzer, M.L., Hilgert, K., Loffelholtz, K., & Klein, J.(2001). Glucose plus choline improve passive avoidance behaviour and increase hippocampal acetylcholine release in mice. *Neuroscience*, *103*, 365-371.

Kopf, S.R., Melani, A., Pedata, F., & Pepeu, G. (1999). Adenosine and memory storage: Effect of A_1 and A_2 receptor antagonists. *Psychopharmacology*, *146*, 214-219.

Ladurelle, N., Keller, G., Blommaert, A., Roques, B.P., & Daugé, V. (1997). The CCK-B agonist, BC 264, increases dopamine in the nucleus accumbens and facilitates motivation and attention after intraperitoneal injection in rats. *European Journal of Neuroscience*, *9*, 1804-1814.

Ladurelle, N., Keller, G., Blommaert, A., Roques, B.P., & Daugé, V. (1997). The CCK-B agonist, BC 264, increases dopamine in the nucleus accumbens and facilitates motivation and attention after intraperitoneal injection in rats. *European Journal of Neuroscience*, *9*, 1804-1814.

Archive of SID
www.SID.ir

Ladurelle, N., Keller, G., Roques, B.P., & Daugé, V. (1993). Effects of CCK8 and of the CCK-B selective agonist BC 264 on extracellular dopamine content in the anterior nucleus accumbens: A microdialysis study in freely moving rats. *Brain Research*, *628*, 254-262.

Lapchak, P.A., Araujo, D.M., & Collier, B. (1989). Regulation of endogenous acetylcholinerelease from mammalian brain slices by opiate receptors: Hippocampus, striatum and cerebral cortex of guinea pig and rat. *Neuroscience*, *31*, 313-325.

Lee, Y.M., Beinborn, M., McBride, E.W., Lu, M., Kolakowski, L.F., & Kopin, A.S. (1993). The human brain cholecystokinin-B/gastrin receptor. Cloning and characterization. *Journal of Biology and Chemistry*, *268*, 8164-8169.

Lemaire, M., Bohme, G.A., Piot, O., Roques, B.P., & Blanchard, J.C. (1994). CCK-A and CCK-B selective receptor agonistsand antagonists modulate olfactory recognition in male rats. *Psychopharmacology*, *115*, 435-440.

Léna, I., Simon, H., Roques, B.P., & Daugé, V. (1999). Opposing effects of two selective CCK-B agonists, on the retrieval phase of a two-trial memory task after systemic injection in the rat. *Neuropharmacology*, *38*, 543-553.

Leurs, R., Smit, M.J., & Timmerman, H. (1995). Molecular pharmacological aspects of histamine receptors. *Pharmacology and Therapeutics, 66*, 413-463.

Li, Z., Wu, C.F., Pei, G., & Xu, N.J. (2001). Reversal of morphine-induced memory impairment in mice by withdrawal in Morris water maze Possible involvement of cholinergic system. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *68*, 507-513.

Lyfold, G.L., & Jarrard, L.E. (1991). Effects of the competitive NMDA antagonist CPP on performance of a place and cue radial maze task. *Psychobiology*, *19*, 157-160.

Maldonado-Irizarry, C.S., & Kelley, A.E. (1994). Differential behavioral effects following microinjection of an NMDA receptor antagonist into nucleus accumbens subregions. *Psychopharmacology*, *116*, 65-72.

McNamara, M.G., Kelly, J.P., & Leonard, B.E. (1995). Some behavioural and neurochemical aspects of subacute (+/-) 3.4-methylenedioxyamphetamine administration in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *52*, 479-484.

Mercer, L.D., & Beart, P.M. (1997). Histochemistry in rat brain and spinal cord with an antibody directed at the cholecystokinin A receptor. *Neuroscience Letters*, *225*, 97-100.

Michaelis, E.K. (1998). Molecular biology of glutamate receptors in the central nervous system and their role in excitotoxicity, oxidative stress and aging. *Progress in Neurobiology*, *54*, 369-415.

Mickley, G.A. (1986). Histamine H2 receptors mediate morphine-induced locomotor hyperactivity of the C57BL/6J mouse. *Behavioral Neuroscience*, *100*, 79-84.

Millon, M.E., Léna, I., DaNascrimento, S., Noble, F., Daugé, V., Garbay, C., & Roques, B.P. (1997). Development of new potent agonists able to interact with two postulated subsites of the cholecystokinin CCK-B receptor. *Letters of Peptide Sciences*, *4*, 407-410.

Miyazaki, S., Imaizumi, M., & Onodera, K. (1995). Effects of thioperamide, a histamine H3-receptor antagonist, on a scopolamine-induced learning deficit using an elevated plus-maze test in mice. *Life Science*, *57*, 2137-2144.

Moncada, S. (1992). The L-arginine: Nitric-oxide pathway. *Acta Physiologica Scandinavica*, *145*, 201-227.

Morris, R.G.M., Anderson, E., Lynch, G.S., & Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, *319*, 774-776.

Murphy, K.M., & Snyder, S.H. (1982). Hetrogenity of adenosine A_1 receptor binding in brain tissue. *Mollecular Pharmacology*, *17*, 139-179.

Narita, M., Takahashi, Y., Suzuki, T., Misawa, M., & Nagasa, H. (1993). An ATP-sensitive potassium channel blocker abolishes the potentiating effect of morphine on the bicuculline-induced convulsion in mice. *Psychopharmacology*, *110*, 500-502.

Niigawa, H., Yamatodani, A., Nishimura, T., Wada, H., & Cacabelos, R. (1988). Effect of neurotoxic lesions in the mammillary bodies on the distribution of brain histamine. *Brain Research*, *459*, 183-186.

Nomoto, S., Miyake, M., Ohta, M., Funakoshi, A., & Miyaksaka, K. (1999). Impaired learning and memory OLETF rats without cholecystokinin (CCK)-A receptor. *Physiology and Behavior*, *66*, 869-872.

North, R.A. (1989). Twelfth Gaddum memorial lecture. Drug receptors and the inhibition of nerve cells. *British Journal of Pharmacology*, *98*, 13-28.

Ocana, M., Pozo, E.P., Barrios, M., Robles, L.I., & Baeyens, J.M. (1990). An ATP-dependent potassium channel blocker antagonizes morphine analgesia. *European Journal of Pharmacology*, *86*, 77-78.

Onodera, K., Yamatodani, A., Watanabe, T., & Wada, H. (1994). Neuropharmacology of the histaminergic neuron system in the brain and its relationship with behavioral disorders. *Progress of Neurobiology*, *42*, 685-702.

Ozawa, S., Kamiya, H., & Tsuzuki, K. (1998). *Progress in Neurobiology*, *54*, 581-618.

Panula, P., Yang, H.Y., & Costa, E. (1984). Histamine-containing neurons in the rat hypothalamus. Procceding of the National Academy of Science of the United States of America, *81*, 2572-2576.

Pellicciari, R., & Costantino, G. (1999). Metabotropic G-protein coupled glutamate receptors as therapeutic targets. *Current Oppinion Chemistry and Biology*, *3*, 433-440.

Archive of SID

www.SID.ir

Perira, G.S., Mello e Souza, T., Vinade, E.R.C., Choi, H., Rodrigues, C., Battastini, A.M.O., Izquierdo, I., Sarkis, J.J.F., & Bonan, C.D. (2002). Blockade of adenosine A1 receptors in the posterior cingulate cortex facilitates memory in rats. *European Journal of Pharmacology*, *437*, 151-154.

Pitsikas, N., Rigamonti, A.E., Cella, S.G., & Muller, E.E. (2002). Effects of the nitric oxide donor molsidomine on different memory components as assessed in the object-recognition task in the rat. *Psychopharmacology, 162*, 239-245.

Pláteník, J., Kuramoto, N., & Yoneda, Y. (2000). Molecular mechanisms associated with long-term consolidation of the NMDA signals. *Life Science*, *67*, 335-364.

Ploeger, G.E., Spuijit, B.M., & Cools, A.R. (1994). Spatial localization in the M orris water maze in rats: Acquisition is affected by intra-accumbens injections of dopamine antagonist haloperidol. *Behavioral Neuroscience*, *108*, 927-934.

Pollard, H., Moreau, J., Arrang, J.M., & Schwartz, J.C. (1993). A detailed autoradiographic mapping of histamine H_3 receptors in rat brain areas. *Neuroscience*, *52*, 169-189.

Prast, H., Fischer, H.P., Prast, M., & Philippu, A. (1994). In vivo modulation of histamine release by autoreceptors and muscarinic acetylcholine receptors in the rat anterior hypothalamus. *Naunyn-Schmeideberg's Archives of Pharmacology*, *350*, 599-604.

Prell, C.D., & Green, J.P. (1986). Histamine as a neuroregulator. *Annul Review of Neuroscience*, *9*, 209-254.

Quirion, R., Wilson, A., Rowe, W., Aubert, I., Richard, J., Doods, H., Parent, A., White, N., & Meaney, M.J. (1995). Facilitation of acetylcholine release and cognitive performance by an m2-muscarinic receptor antagonist in aged memory-impaired rats. *Journal of Neurosciences*, *15*, 1455-1462.

Rada, P., Mark. G.P., Pothos, E., & Hoebel, B.G. (1991). Systemic morphine simultaneously decreases extracellular acetylcholine and increases dopaminein the nucleus accumbens of freely moving rats. *Neuropharmacology, 30*, 1133-1136.

Raffa, B.R., & Martinez, P. (1995). The glibenclamide-shift of centrally-acting antinociceptive agents in mice. *Brain Research, 677*, 277-282.

Ragozzino, M.E., & Gold, P.E. (1994). Task-dependent effects of intra-amygdala morphine injections: Attenuation by intra-amygdala glucose injections. *Journal of Neurosciences*, *14*, 7478-7485.

Ragozzino, M.E., & Gold, P.E. (1994). Task-dependent effects of intra-amygdala morphine injections: Attenuation by intra-amygdala glucose injections. *Journal of Neurosciences*, *14*, 7478-7485.

Ragozzino, M.E., & Gold, P.E. (1995). Glucose injections into the medial septum reverse the effects of intraseptal morphine infusions on hippocampal acetylcholine output and memory. *Neuroscience*, 68, 981-988.

Riedel, G., & Reymann, K.G. (1996). Metabotropic glutamate receptors in hippocampal long-term potentiation and learning and memory. *Acta Physiologica Scandinavica*, *157*, 1-19.

Riedel, G., Platt, B., & micheau, J. (2003). Glutamate receptor function in learning and memory. *Behavioral Brain Research*, *140*, 1-47.

Riedel, G., Wetzel, W., & Reymann, K.G. (1996). Comparing the role of metabotropic glutamate receptors in long-term potentiation and in learning and memory. *Progress of Neuropharmacology, Biology and Psychiatrics*, *20*, 761-789.
Roozendaal, B. (2000). Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology, 25*, 213-238.

Rosin, D.I., Robeva, A., Woodard, R.I., Guyenet, P.G., & Linden, J. (1998). Immunohistochemical localization of adenosine A_{2A} receptors in the rat central nervous system. *Journal of Comparative Neurology*, *401*, 163-186.

Sanberg, P.R., & Fibiger, H.C. (1979). Impaired acquisition and retention of a passive avoidance response after chronic ingestion of taurine. *Psychopharmacology*, *62*, 97-99.

Saucier, D., & Cain, D.P. (1995). Spatial learning without NMDA receptor-dependent long-term potentiation. *Nature, 378*, 186-189.

Schacter, G.B., Yang, C.R., Innis, N.K., & Mogenson, G.J. (1989). The role of the hippocampus-nucleus accumbens pathway in radial-arm maze performance. *Brain Research*, *494*, 339-349.

Schlicker, E., Malinowska, B., Kathman, M., & Gothert, M. (1994). Modulation of neurotransmitter release via histamine H_3 heteroreceptors. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, *8*, 128-137.

Schwarez, R., Hockfeld, T., Fuxe, K., Jonsson, G., Goldtein, M., & Terenius, L. (1979). Ibotenic acid-induced neuronal degeneration: A morphological and neurochemical study. *Experimental Brain Research*, *37*, 199-216.

Schwarts, J.C., Arrang, J.M., & Garbarg, M. (1986). Three classes of histamine receptor in brain. *Trends of Pharmacological Sciences*, *7*, 24-28.

Schwarts, J.C., Arrang, J.M., & Garbarg, M. (1986). Three classes of histamine receptor in brain. *Trends in Pharmacological Sciences*, *7*, 24-28.

Schwarts, J.C., Arrang, J.M., Garbarg, M., Pollard, H., & Ruat, M. (1991). Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiological Review*, *71*, 1-51.

Sebastião, A.M., & Ribeiro, J.A. (1996). Adenosine A2 receptors-mediated excitability actions on the nervous system. *Progress in Neurobiology*, *48*, 167-189.

Sebastião, A.M., & Ribeiro, J.A. (2000). Fine-tuning neuromodulation by adenosine. *TIPS*, *21*, 341-346.

Archive of SID

www.SID.ir

Sebret, A., Léna, I., Crété, D., Matsui, T., Roques, B.P., & Daugé, V. (1999). Rat hippocampal neurons are critically involved in physiological improvement of memory processes induced by cholecystokinin-B receptor stimulation. *Journal of Neuroscience*, *19*, 7230-7237.

Seguro-Torres, P., Wagner, U., Massanes-Rotger, E., Aldavert-era, L., Marti-Nicolovius, M., & Morgado-Bernal, I. (1996). Tuberomammillary nucleus lesion facilitates two-way active avoidance retention in rats. *Behavioral Brain Research*, *82*, 113-117.

Shannon, H.E., & Su, T.P. (1982). Effects of the combination of tripelennamina and pentazocine at the behavioral and molecular levels. *Pharmcology, Biochemistry and Behavior*, *17*, 789-795.

Shiigi, Y., Takahashi, H., & Kaneto, H. (1990). Facilitation of memory retrieval by pretest morphine mediated by mu but not delta and kappa opioid receptors. *Psychopharmacology*, *102*, 329-332.

Shlik, J., Koszycki, D., & Bradwejn, J. (1998). Decrease in short-term memory function induced by CCK-4 in healthy volunteers. *Peptides*, *19*, 969-975.

Smith, C.P.S., Hunter, A.J., & Bennet, G.W. (1994). Effects of (R)-alpha-methylhistamine and scopolamine on spatial learning in the rat assessed using a water maze. *Psychopharmacology*, *114*, 651-656.

Snyder, S.H. (1992). Nitric oxide and neurons. *Current Opinion of Neurobiology*, *2*, 323-327.

Stefani, M.R., & Gold, P.E. (2001). Intrahyppocampal infusion of K_{ATP} channel modulators influence spontaneous alteration performance: Relationships to acethylcholine release in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, *15*, 609-614.

Stefani, M.R., Nicholson, G.M., & Gold, P. (1999). ATP-sensitive potassium channel blockade enhances spontaneous alternation performance in the rat: A potential mechanism for glucose-mediated memory enhancement. *Neuroscience*, *93*, 557-563.

Storm-Mathisen, J., Danbolt, N.C., & Ottersen, O.P. (1995). Localization of glutamate and its membrane transport proteins. In T.W. Stone (Ed.), *CNS neurotransmitters and neuromodulators* (pp. 1-8). Boca Raton, F.L., CRC Press.

Storm-Mathisen, J., Leknes, A.K., Bore, A., Vaaland J.L., Edminson, P., Haug, F.M.S., & Ottersen, O.P. (1983). First visualisation of glutamate and GABA in neurones by immunocytochemistry. *Nature*, *301*, 517-520.

Suzuki, T., Takamori, K., Misawa, M., & Onodera, K. (1995). Effects of the histaminergic system on the morphine-induced conditions place preference in mice. *Brain Research*, *675*, 195-202.

Taghzouti, K., Léna, I., Dellu, F., Roques, B.P., Daugé, E., & Simon, H. (1999). Cognitive enhancing effects in young and old rats of pBC 264, a selective CCK-B receptor agonist. *Psychpharmacology*, *143*, 141-149.

Tasaka, K., Kamei, C., Akahori, H., & Kitazumi, K. (1985). The effects of histamine and some compounds on conditioned avoidance response in rats. *Life Science*, *37*, 2005-2015.

Tchekalarova, J., Kambourova, T., & Georgiev, V. (2001). Interaction between angiotensin IV and adenosine A_1 receptor related drugs in passive avoidance conditioning in rats. *Behavioral Brain Research*, *123*, 113-116.

Telegdy, G., & Kokavszky, R. (1997). The role of nitric oxide in passive avoidance learning. *Neuropharmacology*, *36*, 1583-1587.

Tyce, G.M., & Yaksh, T.L. (1981). Monoamine release from cat spinal cord by somatic stimuli: An intrinsic modulatory system. *Journal of Physiology*, *314*, 513-529.

Ukai, M., Itoh, J., Kobayashi, T., Shinkai, N., & Kameyama, T. (1997). Effects of the ?-opioid dynorphin A(1-13) on learning and memory in mice. *Behavioral Brain Research*, *83*, 169-172.

Ungerer, A., Mathis, C., & Mélan, C. (1998). Are glutamate receptors specially implicated in some forms of memory processes? *Experimental Brain Research*, *123*, 45-51.

Upchurch, M., & Wehner, J.M. (1990). Effects of N-methyl-D-aspartate antagonism on spatial learning in mice. *Psychopharmacology*, *100*, 209-214.

Vianna, M.R., Barros, D.M., Silva, T., Choi, H., Madche, C., Rodrigues, C., Medina, J.H., & Izquierdo, I. (2000). Pharmacological demonstration of the differential involvement of protein kinase C isoforms in short- and long-term memory formation and retrieval of one-trial avoidance in rats. *Psychopharmacology*, *150*, 77-84.

Vincent, S.R. (1994). Nitric oxide: A radical neurotransmitter in the central nervous system. *Progress in Neurobiology*, *42*, 129-160.

Von Lubitz, D.K.J.E., Beenhakker, M., Lin, R.C.S., Carter, M.F., Paul, S.I.A., Bischofberger, N., & Jacobson, K.A. (1996). Reduction of postischemic brain damage and memory deficits following treatment with the selective adenosine A1 receptor agonist. *European Journal of Pharmacology*, *302*, 43-48.

Wank, S.A., Pisegna, J.R., & De Weerth, A. (1992). Brain and gastrointestinal cholecystokinin receptor family: Structure and functional expression. *Procceding of the National Academy of Sciences of United States of America*, *89*, 8691-8695.

Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., Kubota, H., Terano, Y., Tohyama, M., & Wada, H. (1984). Distribution of histaminergic neuron systm in the central nervous system of rats; a fluorecent immunohistochemical analysis with histidine decarboxylase as a marker. *Brain Reserch*, *295*, 13-25.

Wauquier, A., & Niemegeers, C.J.E. (1981). Effects of chlorpheniramine, pyrilamine and astemizole on intracranial self-stimulation in rats. *European Journal of Pharmacology*, *72*, 245-248.

Werz, M.A., & MacDonald, R.L. (1983). Opioid peptides with different affinity for mu and delta receptors decrease sensory

Archive of SID

www.SID.ir

neuron calcium-dependent action potentials. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapie*, *227*, 394-402.

White, N.M. (1991). Peripheral and central memory enhancing actions of glucose. In Hogrefe & Huber (Eds.), *Peripheral signaling of the brain: Role in neural-immune interactions, learning and memory* (pp. 421-442). Frederickson R.C.A. Toronto.

Winnicka, M.M., & Wisniewski, K. (1999). Dopaminergic projection to the central amygdala mediates the facilitatory effect of CCK-8US and caerulein on memory in rats. *Pharmacology Research*, *39*, 445-450.

Winnicka, M.M., & Wisniewski, K. (2000). Bilateral 6-OHDA lesions to the hippocampus attenuate the facilitatory effect of CCK-8US and caerulein on memory in rats. *Pharmacology Research*, *41*, 347-353.

Yaksh, T.L., Dirksen, R., & Harty, G.J. (1985). Antinociceptive effects of intrathecally injected cholinomimetic drugs in the rat and cat. *European Journal of Pharmacology*, *117*, 81-88.

Yau, J.L., Noble, J., & Seckl, J.R. (1999). Continuous blockade of brain mineralocorticoidreceptors impairs spatial learning in rats. *Neuroscience Letters*, *277*, 45-48.

Zarrindast, M.R., & Shafaghi, B. (1994). Effects of adenosine receptor agonists and antagonists on acquisition of passive avoidance learning. *European Journal of Pharmacology*, *256*, 233-239.

Zarrindast, M.R., Eidi, M., Eidi, A., & Oryan, Sh. (2002). Effects of histamine and opioid systems on memory retention of passive avoidance learning in rats. *European Journal of Pharmacology, 452*, 193-197.

Zarrindast, M.R., Eidi, M., Eidi, A., & Oryan, Sh. (2002). Effects of histamine and opioid systems on memory retention of passive avoidance learning in rats. *European Journal of Pharmacology, 452*, 193-197.

Zarrindast, M.R., Jafari, M.R., Ahmadi, S., & Djahanguiri, B. (2004). Influence of central administration ATP-dependent K+ channel on morphine state-dependent memory of passive avoidance. *European Journal of Pharmacology*, *487*, 143-148.

Zarrindast, M.R., Lahiji, P., Shafaghi, B., & Sadegh, M. (1998). Effects of GABAergic drugs on physostigmine-induced improvement in memory acquisition of passive avoidance learning in mice. *General Pharmacology*, *31*, 81-86.

Zhang, S., Chen, J., & Wang, S. (1998). Spatial learning and memory induce up-regulation of nitric oxide-producing neurons in rat brain. *Brain Research*, *801*, 101-106.

Zimmermann, P., Wagner, U., Krauth, J., & Huston, J.P. (1997). Unilateral lesion of dorsal hippocapmpus enhances reinforcing lateral hypothalamic stimulation in the contralateral hemisphere. *Brain Research Bulletin*, *44*, 256-271.

Archive of SID

www.SID.ir