



## نوروترانسمیترها و شناخت (بخش دوم):

### هیستامین، اپیوئیدها، کوله سیستوکینین، آدنوزین، اکسید نیتریک و گلوتامات

#### دکتر محمد رضا زرین دست<sup>۱</sup>

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 دهه گذشته، موضوع نوروترانسمیترها و کارکردهای شناختی توجه بسیاری را به خود معطوف کرده است. در این مقاله، نقش هیستامین، اپیوئیدها، آدنوزین، کوله سیستوکینین، 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

رفتار شناختی<sup>۲</sup> باشد. در بخش اول مقاله (شماره پیشین این فصلنامه)، به نقش سیستم‌های کولینرژیک، دوپامینرژیک، آدرنرژیک، سروتونرژیک و گاباآرژیک 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 اسطه عصبی مرکزی معرفی می‌کنند (هاس<sup>۳</sup>، راینر<sup>۴</sup> و گرین<sup>۵</sup>؛ ۱۹۹۱؛ شوارتز<sup>۶</sup>، ارانگ<sup>۷</sup>،

2- cognitive behavior  
4- Reiner  
6- Schwarts

3 - Haas  
5- Greene  
7- Arrang

۱ - نشانی تماس: تهران، دانشگاه تهران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی.

E-mail: Zarinmr@ams.ac.ir



گیرنده  $H_2$  هیستامین (سایمتیدین) باعث افزایش آن می شود (ایدی<sup>۳۷</sup>، زرین دست، ایدی، عریان<sup>۴۸</sup> و پریور<sup>۴۹</sup>، ۲۰۰۳) که این اثر قبلاً مشخص شده بود (تاساکا<sup>۵۰</sup>، کامی<sup>۵۱</sup>، آکاهوری<sup>۵۲</sup>، کیتازومی<sup>۵۳</sup>، ۱۹۸۵). گزارش شده است که تحریک گیرنده های  $H_1$  هیستامین، آسیب ناشی از هیستامین را به حافظه کاهش (فریش، هاسن هرل<sup>۵۴</sup>، کرات<sup>۵۵</sup> و هوستون، ۱۹۹۸) یا فراخوانی حافظه را افزایش می دهد (دآلمیدا<sup>۵۶</sup> و ایزکیردو<sup>۵۷</sup>، ۱۹۸۶)، در حالی که تحریک گیرنده هیستامینی  $H_2$  بی اثر است (کامی و تاساکا، ۱۹۹۱) و مطالعه ای دیگر حاکی از آن است که گیرنده های هیستامینی  $H_2$  در جلوگیری از فعالیت گیرنده 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 یادگیری های اجتنابی (فعال، غیر فعال و اجتناب مهارتی) استفاده کرده است. نتایج این مطالعات متناقض است (فریش، هاسن هرل، کرات و هوستن، ۱۹۹۸؛ فریش، هاسن هرل، هاس و همکاران، ۱۹۹۸؛ هوستن و همکاران، ۱۹۹۷؛ سگورا-تورس<sup>۵۸</sup> و همکاران، ۱۹۹۶). با این حال اطلاعات زیاد سال های اخیر نشان می دهد که هیستامین نقش مهمی دارد.

گاربارگ<sup>۱</sup>، پولارد<sup>۲</sup> و رات<sup>۳</sup>، ۱۹۹۱؛ اونودرا<sup>۴</sup>، یاماتودانی<sup>۵</sup>، واتانابه<sup>۶</sup> و وادا<sup>۷</sup>، ۱۹۹۴). هسته توبرومامیلاری از نورون های تک سلولی سازنده هیستامین که در ناحیه خلفی هیپوتالاموس قرار دارند، تشکیل شده است (اینباگاکي<sup>۸</sup> و همکاران، ۱۹۸۸) و در تقریباً تمام بخش های مغز، رشته ها و استپاله های (پانولا<sup>۹</sup>، یانگ<sup>۱۰</sup> و کاستا<sup>۱۱</sup>، ۱۹۸۴؛ واتانابه و همکاران، ۱۹۸۴) شامل نئواستریاتوم، هیپوکامپ و تکنوم دارد (نیگاو<sup>۱۲</sup>، یاماتودانی<sup>۱۳</sup>، نیشی-مورا<sup>۱۴</sup>، وادا و کابیلوس<sup>۱۵</sup>، ۱۹۸۸؛ شوارتز، ارانگ، گاربارگ، پولارد و رات، ۱۹۹۱). اعمال هیستامین، به سه گروه مختلف از گیرنده ها وابسته است (لورس<sup>۱۶</sup>، اسمیت<sup>۱۷</sup> و تیمرمان<sup>۱۸</sup>، ۱۹۹۵). گیرنده های هیستامین شامل گیرنده های پس سیناپسی  $H_1$  و  $H_2$  و گیرنده های پیش سیناپسی  $H_3$  است که رهاسازی نورونی هیستامین (پرل<sup>۱۹</sup> و گرین<sup>۲۰</sup>، ۱۹۸۶؛ شوارتز، ارانگ و گاربارگ و شوارتز، ۱۹۸۵؛ ارانگ، گاربارگ و شوارتز، ۱۹۸۵) و بسیاری از واسطه های عصبی دیگر (اندو<sup>۲۱</sup> و همکاران، ۲۰۰۱؛ پولارد، موریو<sup>۲۲</sup>، ارانگ و شوارتز، ۱۹۹۳؛ شلیکر<sup>۲۳</sup>، مالینووسکا<sup>۲۴</sup>، کامن<sup>۲۵</sup> و گوترت<sup>۲۶</sup>، ۱۹۹۴) را کنترل می کنند. نقش هیستامین و گیرنده های آن در بعضی فرآیندهای مشخص مغزی مانند شناخت و اکتشاف بر خاسته از محیط جدید، مشخص شده است (الوارز<sup>۲۷</sup>، روارته<sup>۲۸</sup> و باتزن<sup>۲۹</sup>، ۲۰۰۱). به علاوه، هیستامین در فرآیندهایی شامل بهبود حافظه عملکردی پس از آسیب مغزی، یادگیری، حافظه و تقویت آن نقش دارد (هوستون<sup>۳۰</sup>، واگتر<sup>۳۱</sup> و هاسن هرل<sup>۳۲</sup>، ۱۹۹۷).

در آزمایش های رفتاری، تعدیل هیستامینرژیک فعالیت های کولینرژیک پیشنهاد شده است (اسمیت<sup>۳۳</sup>، هاتر<sup>۳۴</sup> و بنت<sup>۳۵</sup>، ۱۹۹۴؛ میازاک<sup>۳۶</sup>، ایمایزومی<sup>۳۷</sup> و انودرا<sup>۳۸</sup>، ۱۹۹۵). علاوه بر این، برخی فرآیندهای یادگیری وابسته به انتقال کولینرژیک (هاراتونیان<sup>۳۹</sup>، بارنز<sup>۴۰</sup> و دیویس<sup>۴۱</sup>، ۱۹۸۵؛ فونتانا<sup>۴۲</sup>، انیوه<sup>۴۳</sup> و جانسون<sup>۴۴</sup>، ۱۹۹۴؛ کوئیریون<sup>۴۵</sup> و همکاران، ۱۹۹۵)، در ضایعات هسته توبولومدولاری هیپوتالاموس که موجب فقدان مارکرهای هیستامین در هسته توبولومدولاری می شود، بهبود می یابد (هوستون و همکاران، ۱۹۹۷؛ فریش<sup>۴۶</sup> و همکاران، ۱۹۹۸). در یک فعالیت اجتنابی غیرفعال، نشان دادیم که هیستامین حافظه را کاهش می دهد، در حالی که آنتاگونیست های گیرنده  $H_1$  هیستامین (پیریلامین) و

- |                 |                   |
|-----------------|-------------------|
| 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'hl      |
| 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 |



این نتایج نشان می‌دهد که سیستم‌های اویپوئیدی و هیستامینی با هم تعامل نزدیک دارند. این نتایج به وسیله گزارش‌هایی مبنی بر اینکه دوزهای بالای مورفین می‌تواند سبب تحریک رهاسازی افزایش یافته هیستامین در ماده خاکستری مرکزی موش شود (برک<sup>۱۷</sup> و هوگ<sup>۱۸</sup>، ۱۹۹۲) و اپیوئیدها بازچرخش<sup>۱۹</sup> 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 گیرنده هیستامینی H<sub>2</sub> و نه گیرنده H<sub>1</sub>، بیش‌فعالی لوکوموتور ناشی از مورفین را در موش مسدود می‌کنند (میکلی<sup>۲۰</sup>، ۱۹۸۶)<sup>۱</sup>. به علاوه، نشان داده شده است که تعدادی از آنتاگونیست‌های H<sub>1</sub>، چه هنگامی که به تنهایی استفاده شده‌اند (واکویر<sup>۲۱</sup> و نیمگیرز<sup>۲۲</sup>؛ ۱۹۸۱؛ زیرمان<sup>۲۳</sup>، واگنر<sup>۲۴</sup>، 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<sup>۲۵</sup> و سو<sup>۲۶</sup>؛ ۱۹۸۲؛ سوزوکی<sup>۲۷</sup>، تاکاموری<sup>۲۸</sup>، میساوا<sup>۲۹</sup>، 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<sub>1</sub> را کاهش می‌دهد (یوکای<sup>۳۰</sup>، ایتو، کوبایاشی<sup>۳۱</sup>، شین کای<sup>۳۲</sup> و کامیاما<sup>۳۳</sup>، ۱۹۹۷)، در حالی که درمان با مورفین و سایر آنتاگونیست‌های گیرنده اپیوئیدی ممکن است حافظه را مختل کند (ایزکیدرو، پایوا<sup>۳۴</sup> و الیزاتسکی<sup>۳۵</sup>، ۱۹۸۰). با این حال،

در بعضی مطالعات، تعامل بین سیستم هیستامینرژیک و سیستم کولینرژیک آزمایش شد (ایدی و همکاران، ۲۰۰۳). در این آزمایش‌ها، تزریقات داخل بطن‌های مغزی آنتاگونیست‌های کولینرژیک، استیل کولین یا نیکوتین، ابقای حافظه را بهبود بخشید، در حالی که داروهای آنتی کولینرژیک مانند اسکوپالامین، تثبیت حافظه را کاهش داد. آنتاگونیست‌های گیرنده هیستامین، حافظه را تقویت کرد، در حالی که خود هیستامین پاسخ افزایش یافته 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 آنتاگونیست‌های موسکارینی، رهاسازی هیستامین را در مغز موش کاهش می‌دهند (گالات-موری<sup>۱</sup>، لافیت<sup>۲</sup>، ارانگ<sup>۳</sup> و شوارتز<sup>۴</sup>، ۱۹۸۹) و هیستامین از طریق گیرنده‌های هیستامینی H<sub>1</sub> و H<sub>2</sub> کشت‌های سلولی کولینرژیک را تنظیم می‌کند (خاطب<sup>۳</sup>، فوزت<sup>۴</sup>، پگنا<sup>۵</sup>، جونز<sup>۶</sup> و مولتهالر<sup>۷</sup>، ۱۹۹۵).

### تعامل اپیوئیدی - هیستامینی و شناخت

رهاسازی هیستامین در مناطق هدف تحت کنترل گیرنده‌های مهارتی موسکارینی M<sub>1</sub> (پراس<sup>۸</sup>، فیشر<sup>۹</sup>، پراس<sup>۹</sup> و فیلیپو<sup>۱۰</sup>، ۱۹۹۴)، گیرنده‌های اپیوئیدی (ارانگ<sup>۱۱</sup>، گالات-مورنسی<sup>۱۲</sup>، دیفونتان<sup>۱۳</sup> و شوارتز، ۱۹۹۱) و بخصوص گیرنده‌های تسهیل کننده اپیوئیدی μ (ایتو<sup>۱۳</sup>، اویشی<sup>۱۴</sup>، نیشیوری<sup>۱۵</sup> و سیکی<sup>۱۶</sup>، ۱۹۸۸) است. استفاده داخل بطنی مورفین (پس از یادگیری) باعث کاهش ذخیره حافظه می‌شود، در حالی که آنتاگونیست‌های گیرنده اپیوئیدی (مثل نالوکسان) یا آنتاگونیست/آنتاگونیست‌های مختلط اپیوئیدی (مثل پنتازوسین) باعث افزایش ذخیره حافظه می‌گردند. در نتیجه اپیوئیدها می‌توانند نقش مهارتی در ذخیره حافظه داشته باشند. تعامل سیستم‌های هیستامینرژیک و اپیوئیدی و اثر آن بر تثبیت حافظه هم مورد مطالعه قرار گرفته است (زرین دست، ایدی، ایدی و عربان، ۲۰۰۲). هیستامین تثبیت حافظه را کاهش و اختلال تثبیت حافظه ناشی از مورفین را افزایش می‌دهد، در حالی که آنتاگونیست‌های گیرنده هیستامین، حافظه را زیاد و پاسخ به مورفین را کم می‌کنند.

1- Gulat-Murray	2 - Lafitte
3- Khateb	4 - Fozt
5- Pégna	6- Jones
7- Mülhethaler	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	



عملکرد مورفین را کاهش می دهند. این مطلب نشان می دهد که سیستم های هیستامینی و اپیویدی تداخل عمل نزدیکی دارند و با گزارش هایی تایید می شوند؛ گزارش هایی مبنی بر اینکه مصرف دوزهای بالای مورفین می تواند 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 می تواند با نالوکسان مهار شود، افزایش می دهند (ایتو و همکاران، ۱۹۸۸). به علاوه، آنتاگونیست های رسپتور  $H_2$  هیستامین (و نه آنتاگونیست های  $H_1$ ) بیش فعالی ناشی از مورفین را در موش ها مهار می کنند (میکلی، ۱۹۸۶). همچنین مشخص شده است که تجویز آنتاگونیست های متعدد  $H_1$  چه به تنهایی (واکوییر و نیمگیرز، ۱۹۸۱؛ زیرمان و همکاران، ۱۹۹۷) و چه همراه با سایر اپیوئیدها موجب تقویت سیناپسی می شود و حتی می تواند اثرات خوشایند ناشی از مصرف اپیوئیدها را تقویت کند (شانون و سو، ۱۹۸۲؛ سوزوکی و همکاران، ۱۹۹۵).

### یادگیری وابسته به حالت مورفین

مطالعات آزمایشگاهی روی حیوانات نشان داده است که مورفین و آنتاگونیست های آن بر یادگیری و حافظه تأثیر دارند (ایزکیردو، ۱۹۷۹). به منظور مطالعه موضوع یادگیری و حافظه در حیوانات آزمایشگاهی و بر اساس اندازه گیری میزان تأخیر در اجتناب غیر ارادی، روشی در حال گسترش است. درمان با بتاندورفین قبل از آموزش، سبب کاهش میزان تأخیر می شود (ایزکیردو و دیاس<sup>۵</sup>، ۱۹۸۳a؛ ایزکیردو، دآلمیدا و امیلیانو<sup>۶</sup>، ۱۹۸۵؛ دآلمیدا و ایزکیردو، ۱۹۸۴) و اگر مصرف همان دوز را ۲۴ ساعت بعد در جلسه قبل از تست تجویز کنیم، میزان تأخیر افزایش می یابد (ایزکیردو و دیاس<sup>۵</sup>، ۱۹۸۳b). این وضعیت، وابستگی به حالت<sup>۷</sup> (St-D) نامیده می شود (کامیاما<sup>۸</sup>، نابشیمو<sup>۹</sup>، کوزاوا<sup>۱۰</sup>، ۱۹۸۶). پس از تجویز دوز متوسطی از مورفین (۵ تا ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) به موش ها، به همین نتایج رسیدند. تاکنون، مکانیسم دقیق اثر فوق

گزارشی وجود دارد که نشان می دهد سیستم های اپیویدی آندوژن نقش عمده ای در کنترل مکانیسم های نورونی که موجب باقی ماندن حافظه فضایی درست می شوند، ندارند (بیتی<sup>۱</sup>، ۱۹۸۳). مشخص شده است که مورفین رهاسازی هیستامین را افزایش می دهد (برک و هوگ، ۱۹۹۲).

استفاده از دوزهای مختلف هیستامین پس از آموزش، ابقاء حافظه را کم می کند (فلود<sup>۲</sup>، یوزو<sup>۳</sup> و مورلی<sup>۴</sup>، ۱۹۹۸؛ زرین دست و همکاران، ۲۰۰۲). به علاوه، رهاسازی هیستامین در مناطق هدف، به وسیله گیرنده های موسکارینی مهار می شود (پراست و همکاران، ۱۹۹۴) و گیرنده های اپیویدی (ارانگ و همکاران، ۱۹۹۱) و همچنین گیرنده های تسهیلی اپیویدی  $\mu$  (ایتو و همکاران، ۱۹۸۸) کنترل می شود. آنتاگونیست گیرنده هیستامینی  $H_1$  (پیریلامین) یا آنتاگونیست گیرنده هیستامینی  $H_2$  (سایمتیدین) ابقای حافظه را افزایش می دهد (زرین دست و همکاران، ۲۰۰۲). هر دو آنتاگونیست پاسخ هیستامین را که قبلاً نشان داده شد، کاهش می دهند (تاساکا و همکاران، ۱۹۸۵). گزارش شده است که تحریک گیرنده های هیستامینی  $H_1$ ، اختلال حافظه ناشی از هیستامین را کم می کند (فریش و همکاران، ۱۹۹۸) و یا موجب افزایش فراخوانی حافظه می شود (دآلمیدا و ایزکیردو، ۱۹۸۶)، در حالی که تحریک گیرنده هیستامینی  $H_2$  تأثیری نمی گذارد (کامی و تاساکا، ۱۹۹۱). بر خلاف آن، گکزارشی وجود دارد که نشان می دهد گیرنده های هیستامینی  $H_2$  تا حدودی بر فعالیت مهارى گیرنده های 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 مهارى) استفاده شده است. اگرچه نتایج این مطالعات متناقض است (فریش و همکاران، ۱۹۹۸؛ هوستون و همکاران، ۱۹۹۷؛ سگورا-تورس و همکاران، ۱۹۹۶) اما سال های اخیر نشان داده شده است که هیستامین اثر مهارى دارد.

تعامل سیستم های اپیویدی و هیستامینریک در فرآیند ذخیره حافظه نیز مورد مطالعه قرار گرفته است (زرین دست و همکاران، ۲۰۰۲). هیستامین اختلال ناشی از مورفین را در ذخیره حافظه افزایش می دهد، در حالی که آنتاگونیست های رسپتور هیستامین،

1- Beatty  
3- Uezu  
5- Dias  
7- State dependency  
9- Nabeshima

2 - Flood  
4 - Morley  
6- Emiliano  
8- Kameyama  
10- Kozawa



عکس تجویز داخل نخاعی آنتاگونیست‌های موسکارینی می‌باشد (دیرکسن و نیجهوتر<sup>۱۴</sup>، ۱۹۸۳). در ضمن، تجویز مرکزی اپیوئیدها، غلظت استیل کولین را در CSF بالا می‌برد (بوازیز<sup>۱۵</sup>، تانگ<sup>۱۶</sup>، یون<sup>۱۷</sup>، هود<sup>۱۸</sup> و آیسناک<sup>۱۹</sup>، 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 بتاندورفین اثر آنتاگونیستی دارند. براتی، اینتروینی-کالیسون و هوینز<sup>۲۰</sup> (۱۹۸۴) نشان داده‌اند که 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  $\mu$  دارند، فعالیت کولینرژیک اپیوئید (مانند مورفین و اندورفین) را در هیپوکامپ مهار می‌کنند (دکر<sup>۲۱</sup> و مک‌گاف<sup>۲۲</sup>، ۱۹۹۱). به علاوه، بر اساس برخی گزارش‌ها، رسپتورهای اپیوئیدی  $\mu$  و  $\alpha$  که در ترمینال‌های کولینرژیک واقع شده‌اند، در حالت عادی به وسیله سیستم اپیات مهار می‌شوند (هیجنا<sup>۲۳</sup> و همکاران، ۱۹۹۰). راگوزینو و گولد (۱۹۹۵) دریافتند با تجویز مورفین به سیتوم 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

مشخص نشده، ولی دخالت مستقیم رسپتورهای اپیوئیدی مو (۱۱) نشان داده شده است (بروینز-اسلات<sup>۱</sup> و کلپرت<sup>۲</sup>، ۱۹۹۹؛ شیگی<sup>۳</sup>، تاکاهاشی<sup>۴</sup> و کانتو<sup>۵</sup>، ۱۹۹۰). برای توضیح اثر مورفین بر افزایش حافظه (در حالتی که در جلسه قبل از آزمایش مصرف شود)، فرضیه‌های متفاوتی ارائه شده است (خاوندگار، همایون، ترکمان-بوترابی و زرین دست، ۲۰۰۲). با استناد به مطالعات (اینتروینی-کالیسون<sup>۶</sup> و براتی<sup>۷</sup>، ۱۹۸۴؛ راگوزینو<sup>۸</sup> و گولد<sup>۹</sup>، ۱۹۹۴)، مورفین به وسیله سیستم کولینرژیک حافظه را افزایش می‌دهد.

طبق مطالعات ما، تجویز یک داروی آنتی کولین استراز 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 قوی تری بر یادآوری حافظه می‌گذارد (زرین دست، لاهیجی، شفق و صادق، ۱۹۹۸). همچنین، بر اساس نتایج حاصل از آزمایش‌ها، داروی آنتی کولین استراز محیطی (نتوستیگمین) 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 مکامیل آمین (به عنوان یک آنتی گونیست 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 ضد درد هم از خود نشان می‌دهند (تایس<sup>۱۰</sup> و یاکش<sup>۱۱</sup>، 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 استیل کولین 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<sup>۱۲</sup> و هارتنی<sup>۱۳</sup>، ۱۹۸۵). اثر ضد درد حاصل از تجویز داخل نخاعی اپیوئید، تا حدی

1- Bruins-Slot  
3- Shiigi  
5- Kaneto  
7- Baratti  
9- Gold  
11- Yaksh  
13- Harty  
15- Bouaziz  
17- Yoon  
19- Eisenach  
21- Decker  
23- Heijna

2- Colpaert  
4- Takahashi  
6- Introini-Collison  
8- Ragozzino  
10 - Tyce  
12 - Dirksen  
14 - Nijhuts  
16 - Tong  
18 - Hood  
20- Huygens  
22- McGaugh



یکدیگر ندارند.

به عنوان نتیجه می توان گفت با در نظر گرفتن اثر فیزیوستیگمین (تقویت یادآوری حافظه) و آتروپین یا مکامیل آمین (ممانعت از فراخوانی حافظه)، با تجویز حاد مورفین در روز آزمایش، به نظر می رسد که احتمالاً 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 حافظه ای ناشی از مورفین را افزایش داد (جعفری، زرین دست 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 می توان به این نتیجه رسید که تغییرات فراخوانی حافظه مستقیماً با تغییرات سطح گلوکز خون که به دنبال تجویز گلوکز یا انسولین و در حضور مورفین اگر وزن ایجاد می شود، ارتباط دارد (جعفری و همکاران، ۲۰۰۴). این یافته، گزارش های قبلی در مورد اثر مفید تجویز گلوکز بر تقویت حافظه را (که به وسیله تست های رفتاری مطرح شده بود) تأیید کرد (وایت<sup>۲۵</sup>، ۱۹۹۱؛ کوف<sup>۲۶</sup>، بوچهولزر<sup>۲۷</sup>، هیلگرت<sup>۲۸</sup>، لوفلهولتز<sup>۲۹</sup> و کلاین<sup>۳۰</sup>، ۲۰۰۱). تا کنون در مورد چگونگی عمل گلوکز در جهت تقویت حافظه سه فرضیه مطرح شده است. بنابر فرضیه ای سطوح گلوکز در گردش خون، مراحل پردازش مغزی مربوط به حافظه را تنظیم می کند. این عمل از طریق فعال کردن سیستم

مورفین موجب کاهش شدید آزادسازی استیل کولین در برخی از مناطق مغز می شود (لپچاک<sup>۱</sup>، آراجو<sup>۲</sup> و کولیر<sup>۳</sup>، ۱۹۸۹؛ رادا<sup>۴</sup>، مارک<sup>۵</sup>، پوتوس<sup>۶</sup> و هوبل<sup>۷</sup>، ۱۹۹۱).

شواهد فوق حاکی از ارتباط نزدیک اپوئیدها و سیستم کولینرژیک است، اگرچه مکانیسم دقیق آن هنوز شناخته نشده است اما این احتمال هم هست که اثر مورفین از راه هایی به جز تداخل مستقیم در سیستم کولینرژیک، به تنظیم پردازش حافظه منجر شود (لی<sup>۸</sup>، وو<sup>۹</sup>، پی<sup>۱۰</sup> و زو<sup>۱۱</sup>، ۲۰۰۱). به عنوان نمونه، بر اساس برخی گزارش ها، گلوکوکورتیکوئیدها و رسپتورهای آنها در تقویت حافظه دخالت دارند (روزندال<sup>۱۲</sup>، یو<sup>۱۳</sup>؛ یو<sup>۱۴</sup> و سکل<sup>۱۵</sup>، ۱۹۹۹).

همان گونه 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 مکامیل آمین اثر فراخوانی حافظه ناشی از مورفین را بدون اثر بر فعالیت حرکتی مهار کردند. نئوستیگمین و فیزیوستیگمین، نیز فعالیت حرکتی را کاهش دادند، ولی فقط فیزیوستیگمین که وارد CNS می شود، فراخوانی حافظه را افزایش داد. این نتایج، مشابه نتایجی است که سایر محققان گزارش کرده اند. بر اساس مطالعات سان برگ<sup>۱۶</sup> و فیسیگر<sup>۱۷</sup> (۱۹۷۹) تجویز خوراکی تورین<sup>۱۸</sup> موجب نقص در ذخیره اطلاعات مربوط به آزمایش اجتناب غیرارادی در موش ها شد بدون اینکه در فعالیت حرکتی خودبه خودی آنها تغییری به وجود آورد.

مک نامارا<sup>۱۹</sup>، کلی<sup>۲۰</sup> و لئونارد<sup>۲۱</sup> (۱۹۹۵) گزارش کرده اند که درمان با ۳ و ۴- متیلن دی اکسی متامفتامین<sup>۲۲</sup> (NMDA) فعالیت حرکتی موش ها را افزایش می دهد، بدون آنکه تغییر قابل توجهی در میزان تأخیر در رفتار اجتناب غیر ارادی آنها به وجود آورد. باروس<sup>۲۳</sup>، ایزکیردو، مدینا<sup>۲۴</sup> و ایزکیردو (۲۰۰۲) اثرات بوپروپیون و سرتالین را در بازیافت حافظه مطالعه کردند و دریافتند که آن هم به فعالیت حرکتی ارتباطی ندارد. طبق این یافته ها، فعالیت حرکتی و فراخوانی حافظه در آزمایش اجتناب غیرارادی، ارتباطی با

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- Loffelholz	30- Klein



تنهایی تجویز می‌شد، اثری بر فعالیت حرکتی نداشت ولی بازیافت حادثه را به شدت افزایش داد. گلوکز با بالاترین دوز (۲۰۰ mg/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. هنگامی که 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<sup>۷</sup> و فیبنگر<sup>۸</sup> 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<sup>۹</sup>، کلی<sup>۱۰</sup> و لئونارد<sup>۱۱</sup>، ۱۹۹۵). در رابطه با دخالت ایزوفرم‌های پروتئین کیناز C در بازیافت حافظه، ویانا<sup>۱۲</sup> و همکاران (۲۰۰۰) مطالعاتی انجام دادند و دریافتند که به فعالیت حرکتی یا حالت اضطراب موش‌ها ارتباطی ندارد. نتیجه تحقیقات باروس<sup>۱۳</sup> و همکاران (۲۰۰۲) در مورد اثرات بوپروپیون و سرتالین بر بازیافت حافظه این بود که این اثرات با فعالیت حرکتی ارتباطی ندارند.

به عنوان نتیجه می‌توان گفت که تجویز همزمان گلوکز و

کولینریژیک و با افزایش ساخت استیل کولین (همان‌گونه که در مقدمه توضیح داده شده است) اعمال می‌شود (راگوزینی و گولد، ۱۹۹۴). طبق فرضیه دوم، گلوکز مستقیماً در سیستم اپیوئیدی مغز تداخل و بسیاری از اثرات داروهای اپیوئیدی شامل القای نقصان حافظه را معکوس می‌کند. بین اثرات گلوکز بر سیستم‌های کولینریژیک و اپیوئیدریژیک، 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 کولینریژیک 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  $\mu$  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 کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP منجر می‌شود (آمورسو<sup>۱</sup>، اشمیت-آنتومارشی<sup>۲</sup>، فوست<sup>۳</sup> و لازدونسکی<sup>۴</sup>، ۱۹۹۹). بسته شدن کانال، نورون را دپلاریزه می‌کند و میزان نوروترانسمیتر آزاد شده را افزایش می‌دهد (استفانی<sup>۵</sup>، نیکولسون<sup>۶</sup> 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 ۵۰ mg/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

1- Amoroso  
3- Fosset  
5- Stefani  
7- Sanberg  
9- McNamara  
11- Leonare  
13- Barros

2- Schmid-Antomarchi  
4- Lazdunski  
6- Nicholson  
8- Fibinger  
11- Kelly  
12- Vianna



می‌گردد، با فیزوستیگمین معکوس می‌شود. در ضمن، تزریق ایتراسپتال 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 استیل‌کولین را در هیپوکامپ افزایش می‌دهند و بنابراین سیستم کولینرژیک در بروز اثرات تنظیم‌کنندگان کانال پتاسیم دخیل است. در این آزمایش، تجویز اسکوپول‌آمین، مانع اثر گلین کلامید در بازیافت حافظه در روز آزمایش شد.

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

### سیستم آدنوزین و شناخت

آدنوزین یک تنظیم‌کننده 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<sup>۱۶</sup> و باریب<sup>۱۷</sup>، 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<sup>۱۸</sup>، ۲۰۰۱). رسپتور  $A_2$  تحریک‌پذیری نورون و آزادسازی نوروترانسمیتر را افزایش می‌دهد. این اثر به وسیله عمل رسپتورهای

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 ضد درد می‌باشند (ناریتا<sup>۱</sup>، تاکاهاشی<sup>۲</sup>، سوزوکی<sup>۳</sup>، میساوا<sup>۴</sup> و ناگازا<sup>۵</sup>، ۱۹۹۳). به علاوه، مسدودکنندگان کانال  $K_{ATP}$ ، در برابر خاصیت ضد درد اپیوئیدها اثر آنتاگونیستی دارند (اوکانا<sup>۶</sup>، پوزو<sup>۷</sup>، باریوس<sup>۸</sup>، روبلز<sup>۹</sup> و بی‌ینز<sup>۱۰</sup>، ۱۹۹۰، رافا<sup>۱۱</sup> و مارتینز<sup>۱۲</sup>، 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<sup>۱۳</sup> و مک‌دونالد<sup>۱۴</sup>، ۱۹۸۳؛ نورت<sup>۱۵</sup>، ۱۹۸۹). در یک مطالعه مشخص شد که تجویز قبل از آزمون گلین کلامید، 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 بازگرداند، ولی تجویز این دارو همراه با مورفین، وابستگی به حالت مورفین را کاهش داد. پاسخی که با گلین کلامید 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 تنظیم‌کننده‌های کانال  $K_{ATP}$  با مورفین در روز آزمایش نیست (زرین‌دست، جعفری، احمدی، جهانگیری، ۲۰۰۴). شاید کسی به این نتیجه برسد که اثر مشاهده شده گلین کلامید در این آزمایش از طریق فعال کردن رسپتورهای  $\mu$  اپیوئیدی نبوده است، اما در راستای این فرضیه، سایر محققان گزارش داده‌اند که گلین کلامید 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 اینترونی-کالیسون و براتی (۱۹۸۴)، نقصان حافظه‌ای که به دنبال تجویز بتا اندورفین بعد از آموزش ایجاد

1- Narita  
3- Suzuki  
5- Nagasa  
7- Pozo  
9- Robles  
11- Raffa  
13- Werz  
15- North  
17- Bareib

2 - Takahashi  
4 - Misawa  
6 - Ocana  
8 - Barrios  
10 - Baeyens  
12- Martinez  
14 - McDonald  
16- Hauber  
18- Cunha





تئوفیلین (که آنتاگونیست آدنوزین است) حافظه را تقویت کرد، در حالی که آگونیست اختصاصی رسپتور  $A_1$  موجب تضعیف حافظه گردید (چکالاروا<sup>۱۹</sup>، کامبوروا<sup>۲۰</sup> و گنورگیف<sup>۲۱</sup>، ۲۰۰۱). به علاوه، فرض بر این است که رسپتورهای  $A_{2A}$  (و نه  $A_1$ ) در ذخیره و تثبیت اطلاعات در حافظه دخیل اند (کوپف<sup>۲۲</sup> 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<sup>۲۳</sup> (CCK) یکی از فراوان‌ترین نوروترانسمیترهای پپتیدی است که در مغز یافت می‌شود (دوکرای<sup>۲۴</sup>، ۱۹۷۶). نوع اکتاپتید سولفات آن (CCK8) از طریق دو نوع رسپتور که با پروتئین G جفت شده‌اند، اثر می‌کند (وانک<sup>۲۵</sup>، پیژگنا<sup>۲۶</sup> و دویرت<sup>۲۷</sup>، ۱۹۹۲؛ لی<sup>۲۸</sup> و همکاران، ۱۹۹۳). رسپتور نوع CCK-B عمدتاً در بافت مغزی وجود دارند و رسپتورهای نوع CCK-A گرچه تا حد زیادی در دستگاه گوارشی متمرکز شده‌اند، اما در برخی از مناطق مغز هم یافت می‌شوند (هیل<sup>۲۹</sup>، کامفل<sup>۳۰</sup>، شاول<sup>۳۱</sup> و وودرف<sup>۳۲</sup>، ۱۹۸۷؛ مرسر<sup>۳۳</sup> و بیرت<sup>۳۴</sup>، ۱۹۹۷). در مغز CCK-A فقط در مناطق خاصی قرار دارد که عبارتند از: هیپوکامپ، هسته سولیتاریوس، هسته آکومینس خلفی، ناحیه نگمتمتال شکمی و ماده سیاه، در حالی که رسپتورهای CCK-B به صورت گسترده در مناطق مختلف سیستم عصبی مرکزی

$A_{2A}$  با قدرت اتصال بیشتر و یا نوع  $A_{2B}$  با قدرت اتصال کمتر ایجاد می‌شود (سباستيو و ریبرو، ۱۹۹۶). در ساختار هیپوکامپ، مقادیر زیاد رسپتور  $A_1$  (مورفی<sup>۱</sup> و اسنیدر<sup>۲</sup>، ۱۹۸۲) و مقادیر کم رسپتور  $A_{2A}$  دیده می‌شود (کانها، جانسون<sup>۳</sup>، کنستانتینو<sup>۴</sup>، سباستیانو<sup>۵</sup> و فردهلم<sup>۶</sup>، ۱۹۹۶؛ رزین<sup>۷</sup>، ربوا<sup>۸</sup>، وودارد<sup>۹</sup>، گوینت<sup>۱۰</sup> و لیندن<sup>۱۱</sup>، ۱۹۹۸). بسیاری از شواهد حاکی از آن است که آدنوزین اندوزن، تحریک‌پذیری نورون‌های هیپوکامپ را از طریق  $A_1$  (کانها، سباستيو و ریبرو<sup>۱۲</sup>، ۱۹۹۸؛ دمندونکا<sup>۱۳</sup>، سباستيو و ریبرو، ۱۹۹۵) و  $A_2$  (کانها، کنستانتینو و ریبرو، ۱۹۹۷) تنظیم می‌کند. رسپتورهای  $A_1$  بر شکل‌پذیری<sup>۱۴</sup> سیناپسی وابسته به فعالیت در هیپوکامپ مؤثرند و به این ترتیب کاهش طولای مدت کارایی سیناپسی را تعدیل و افزایش طولانی مدت کارایی سیناپسی را مهار می‌کنند (دمندونکا و ریبرو<sup>۱۶</sup>، ۱۹۹۷).

انواع متعدد آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های رسپتور  $A_1$  وجود دارند که می‌توانند بر تنظیم مهار یادگیری اجتناب مؤثر باشند. در فراموشی متعاقب مصرف پنتیلین تترازول بعد از آموزش، مکانیسم اثر رسپتورهای  $A_1$  دخالت دارد (همایون، خاوندگار و زرین دست، ۲۰۰۱). فعال شدن این رسپتورها یادگیری اجتناب غیر ارادی را در موش‌ها کاهش می‌دهد (زرین دست و شفقی، ۱۹۹۴). در حالی که مسدود شدن رسپتورهای  $A_1$  و  $A_2$  آدنوزین، اکتساب اطلاعات و ذخیره آن را در حافظه تسهیل می‌کند (هابر و بارب، ۲۰۰۱؛ زرین دست و شفقی، ۱۹۹۴). رسپتورهای آدنوزین در قشر سینگولیت خلفی، تثبیت اطلاعات در حافظه را از همان راهی مهار می‌کنند که مسدود شدن آنها اجتناب مهارتی را در حافظه موش تسهیل می‌کند (پریرا<sup>۱۷</sup> 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<sup>۱۸</sup> و همکاران، ۲۰۰۲)، حال آنکه یک آگونیست اختصاصی رسپتور  $A_1$  می‌تواند میزان تخریب و نقصان حافظه متعاقب حادثه ایسکمیک مغز را کاهش دهد (فون لویتر<sup>۱۹</sup> 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

- |                     |                 |
|---------------------|-----------------|
| 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- Ribeiro         | 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- Campbell    |
| 31- Shaw            | 32- Woodruff    |
| 33- Mercer          | 34- Beart       |



4 و 264 Bc) عملکرد حافظه را در جوندگان مختل می کند (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<sup>۳۱</sup>، کوزیک<sup>۳۲</sup> و برادون<sup>۳۳</sup>، ۱۹۹۸). به علاوه، سایر مشاهدات حاکی از آن است که تجویز سیستمیک آگونیست اختصاصی CCK-B، عملکرد شناختی موش ها را که در آزمون تغییر خودبه خودی و آزمون دو مرحله حافظه فضایی سنجیده می شود، افزایش می دهد (لادورل<sup>۳۴</sup>، کلر<sup>۳۵</sup>، بلومرت، روکونز و داگ، ۱۹۹۷؛ میلون<sup>۳۶</sup> و همکاران، ۱۹۹۷؛ لنا، سیمون<sup>۳۷</sup>، روکونز و داگ، ۱۹۹۹؛ تافزوتی<sup>۳۸</sup> و همکاران، ۱۹۹۹). به نظر می رسد این اثرات وابسته به سیستم دوپامینرژیک بخش قدامی هسته آکومبانس باشد (لادورل و همکاران، ۱۹۹۷). از آنجا که به دنبال تزیق آگونیست CCK-B در هسته قدامی آکومبانس، تغییرات بیوشیمیایی و رفتاری متناقضی به وجود آمد (داگ، درین، بلانچارد و روکونز، ۱۹۹۲؛ لادورل، کلر، روکونز و داگ، ۱۹۹۳)، احتمالاً اثرات سیستمیک آگونیست های CCK-B نمی توانست از تداخل عمل مستقیم رسپتورهای CCK-B و ترینال های 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 تست های شناخت فضایی حافظه می شود

(CNS) پخش شده اند (هیل، کامفل، شاو و وودرف، ۱۹۸۷؛ هیل، شاو، گراهام<sup>۱</sup> و وودرف، ۱۹۹۰). همچنین شواهد فراوانی وجود دارد که نشان می دهد CCK به عنوان یک نوروترانسمیتر عمل می کند و یک نقش تنظیمی بر بسیاری از نوروترانسمیترهای کلاسیک (شامل دوپامین، سروتونین، نوراپی نفرین، GABA، گلوتامات و اپیوئیدهای آندوژن) ایفا می کند (کراولی<sup>۲</sup>، ۱۹۸۴؛ داگ<sup>۳</sup> و روکونز<sup>۴</sup>، ۱۹۹۵). در هیپوکامپ و کورتکس فرونتال، یعنی مناطقی که در یادگیری و پردازش حافظه دخالت می کنند، کوله سیتو کینین غلظت زیادی دارد (دینگ<sup>۵</sup> و بایر<sup>۶</sup>، ۱۹۹۳). مطالعات متعدد رفتاری نشان دهنده دخالت پتیدهای مربوط به CCK، در تنظیم فرآیند یادگیری و مراحل حافظه است. در بیشتر این مطالعات، از آزمون های اجتناب فعال و غیرفعال استفاده شده است (کاتسورا<sup>۷</sup> و ایتو، ۱۹۸۶؛ ایتو و لال<sup>۸</sup>، ۱۹۹۰؛ داگ و لنا<sup>۹</sup>، ۱۹۹۸). طبق گزارش ها، آگونیست های غیراختصاصی رسپتور CCK مانند CCK-8 و سرولین<sup>۱۱</sup> (سرولین<sup>۱۱</sup>) تخریب اطلاعات از پیش آموخته شده را طولانی (درین<sup>۱۲</sup>، داگ، بلومرت<sup>۱۳</sup> و روکونز ۱۹۹۴؛ کادار<sup>۱۴</sup>، تلژدی<sup>۱۵</sup>، ۱۹۸۱) و سازگاری با یک محیط جدید را تسریع می کنند (کراولی، ۱۹۸۴) و مانع فراموشی القا شده در آزمایشگاه در جوندگان می شوند (ایتو و لال، ۱۹۹۰). به علاوه، شاید هم آگونیست های CCK-A و CCK-B نقش های متفاوتی در عملکرد حافظه داشته باشند (هارو<sup>۱۶</sup> و ارلانند<sup>۱۷</sup>، ۱۹۹۳). به خصوص بین اثرات تسهیلی ناشی از CCK-A و اثرات مهارتی CCK-B در مرحله ذخیره اطلاعات در حافظه، ارتباط وجود دارد (لمایر<sup>۱۸</sup>، بوهم<sup>۱۹</sup>، پیوت<sup>۲۰</sup>، روکونز و بلانچارد<sup>۲۱</sup>، ۱۹۹۴). نقصان یادگیری و حافظه در موش های اولت<sup>۲۲</sup>، که به علت یک اشکال ژنتیکی فاقد رسپتور CCK-A هستند، هم نشان داده شده است (نوموتو<sup>۲۳</sup>، میاک<sup>۲۴</sup>، اتا<sup>۲۵</sup>، فوناکوشی<sup>۲۶</sup> و میاکسا<sup>۲۷</sup>، ۱۹۹۹). ولی اطلاعاتی که اثرات آگونیست های CCK-B را بر عملکرد حافظه در حیوانات آزمایشگاهی توصیف کند، متفاوت اند.

طبق مطالعات، به نظر می رسد که سیستم CCK هیپوکامپ، در نقصان حافظه فضایی ناشی از استرس دخیل است (داگ، پفیلات<sup>۲۸</sup>، کرت<sup>۲۹</sup>، ملیک-پارسادانیانتز<sup>۳۰</sup> و روکونز، ۲۰۰۳). بر اساس گزارشی، آگونیست های اختصاصی CCK-B (یعنی CCK-

- |                |                          |
|----------------|--------------------------|
| 1- Graham      | 2 - Crawley              |
| 3- Dauge       | 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           |



می کنند، یادگیری را مهار می نمایند، مطالعات این مطلب را تأیید نمی کنند (پیتسیکاس<sup>۱</sup>، ریگامونتی<sup>۲</sup>، سلا<sup>۳</sup> و مولر<sup>۴</sup>، ۲۰۰۲). شواهدی وجود دارد که نشان می دهد حین یادگیری و اکتساب حافظه، تغییراتی در نورون های ایجاد کننده NO به وقوع می پیوندد. تنظیم در مغز موش ها، با افزایش نورون های NOS مربوط به حافظه نشان داده شده است که باز هم مؤید دخالت NO در فرآیند یادگیری فضایی و حافظه می باشد (زانگ<sup>۵</sup>، چن<sup>۶</sup> و وانگ<sup>۷</sup>، 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 (تلزودی و کوکافسکی<sup>۸</sup>، 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<sup>۹</sup>، ۱۹۸۹؛ هلمن<sup>۱۰</sup> و هینمن<sup>۱۱</sup>، ۱۹۹۴؛ ازاولا<sup>۱۲</sup>، کامیا<sup>۱۳</sup> و تسوزوکی<sup>۱۴</sup>، ۱۹۹۸؛ میکلیس<sup>۱۵</sup>، ۱۹۹۸). رسپتورهای گلوتامات یا به صورت کانال های یونی سدیم و کلسیم وابسته به لیگاند یونوتروپیک<sup>۱۶</sup> و یا متابوتروپیک<sup>۱۷</sup> هستند یعنی سیگنال به سایر پیامبرهای داخل سلولی مانند اینوزیتول تری فسفات یا AMP حلقوی انتقال می یابد. انتقال سریع، با رسپتورهای یونوتروپیک گلوتامات میسر می شود. این رسپتورها بر اساس

(سیرت<sup>۱</sup> 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 می شود، از طریق اعصاب دوپامینرژیک در آمیگدال مرکزی (وینیکا<sup>۲</sup> و وینوسکی<sup>۳</sup>، ۱۹۹۹) و نیز هیپوکامپ اعمال می شود (وینیکا و وینوسکی، ۲۰۰۰).

### اکسید نیتریک و شناخت

گاز رادیکال آزاد نیتریک اکسید (NO) یک پیامبر داخل سلولی محسوب می شود (استیدر، ۱۹۹۲). این گاز محلول، دارای طول عمر کوتاه می باشد و به راحتی انتشار می یابد. اکسیدنیتریک که به وسیله آنزیم No سنتاز (NOS) از L-آرژنین ساخته می شود، در مناطق مختلف مغز (و از جمله هیپوکامپ) وجود دارد (وینست<sup>۴</sup>، ۱۹۹۴). فعالیت آنزیم می تواند با نیتروآنالوگ های L-آرژنین مهار شود (مونکادا<sup>۵</sup>، ۱۹۹۲). فعال شدن رسپتورهای N-متیل -D-آسپاراتات (NMDA) از طریق این مسیر آنزیمی، ساخت NO را در برش های مخچه (گارت ویت<sup>۶</sup>، چارلز<sup>۷</sup> و چس-ویلیامز<sup>۸</sup>، ۱۹۸۸؛ گارت ویت، گارت ویت، پالم<sup>۹</sup> و مونکادا<sup>۱۰</sup>، ۱۹۸۹) و هیپوکامپ (ایست<sup>۱۱</sup> و گارت ویت، ۱۹۹۱) القا می کند. NO تولید شده به سرعت از راه غشاها منتشر می شود و گوانیلات سیکلاز را فعال می سازد و در نتیجه میزان cGMP داخل سلولی افزایش می یابد که این خود فعالیت نورونی را تنظیم می کند (گارت ویت و همکاران، ۱۹۸۸؛ ایست و گارت ویت، ۱۹۹۱).

مطالعات متعددی با موضوع نقش NO در یادگیری و ایجاد حافظه صورت گرفته است. در القای یک تقویت سیناپسی طولانی مدت (LTP) هم آزادسازی NO و هم فعال کردن رسپتور NMDA لازم می باشد. LTP شامل رویدادهای الکتروفیزیولوژیکی می باشد که به شکل پذیری سیناپسی و یادگیری منجر می شود (هالی<sup>۱۲</sup>، ویلکاکس<sup>۱۳</sup> و چاپمن<sup>۱۴</sup>، ۱۹۹۲؛ بلیس<sup>۱۵</sup> و کالینگریج<sup>۱۶</sup>، ۱۹۹۳؛ هالی و شومن<sup>۱۷</sup>، ۱۹۹۴). LTP می تواند با نیتروآنالوگ های L-آرژنین مهار شود (بوهم<sup>۱۸</sup>، بن<sup>۱۹</sup>، استوتزمن<sup>۲۰</sup>، دبل و بلانچارد، ۱۹۹۱). اگرچه نتایج مطالعات رفتاری متعدد روی انواع مختلف جوندگان، حاکی از آن است که ترکیباتی که NO سنتاز را مسدود

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	



فسفو نووالرات یا D-AP5 در داخل بطن مغز تزریق شود، القای LTP در هیپوکامپ را مسدود می کند و فرآیند یادگیری فضایی را در یک ماز آبی<sup>۲۴</sup> مختل می کند (موریس<sup>۲۵</sup>، اندرسون<sup>۲۶</sup>، لینچ<sup>۲۷</sup> و بادری<sup>۲۸</sup>، ۱۹۸۶). سایر مطالعات نشان داده اند که آنتاگونیست های رسپتور NMDA می توانند فرآیند یادگیری از راه بینایی را در ماز آبی یا در یک ماز شعاعی<sup>۲۹</sup> تخریب کنند (آپچرج<sup>۳۰</sup> و وهنر<sup>۳۱</sup>، ۱۹۹۰؛ ساسیر<sup>۳۲</sup> و کاین<sup>۳۳</sup>، ۱۹۹۵؛ لیفولد<sup>۳۴</sup> و جرارد<sup>۳۵</sup>، ۱۹۹۱). همچنین بنظر می رسد که آنتاگونیست رسپتور NMDA هم در حافظه در حال فعالیت و هم در حافظه مرجع موش هایی که قبل از درمان، آموزش داده نشده بودند یا در موش های آموزش دیده ای که در محیط جدید مورد آزمایش قرار گرفتند، اختلال ایجاد می کنند. به رغم این حالت، این موارد بر حافظه در حال فعالیت و یا حافظه مرجع موش های آموزش دیده ای که در محیط های آشنا، آزمایش شدند، اثری نداشت (کارامانوس<sup>۳۶</sup> و شاپیرو<sup>۳۷</sup>، 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 عمدتاً شامل تجربه فرد و فاکتورهای محیطی می شود. آنگر<sup>۳۸</sup>، ماتیس<sup>۳۹</sup> و ملان<sup>۴۰</sup> (۱۹۹۸) نشان دادند که آنتاگونیست های 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 آنتاگونیست های NMDA به صورت متوالی ایجاد می شود، پس از

واکنش های غیر فیزیولوژیک با آنالوگ گلوتامات به زیرگروه هایی طبقه بندی می شوند که عبارت اند از: N-متیل -D-آسپاراتات (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 می شوند (پلاتنیک<sup>۱</sup>، کوراموتو<sup>۲</sup> و یوندا<sup>۳</sup>، ۲۰۰۰؛ ریدل<sup>۴</sup>، پلات<sup>۵</sup> و میجو<sup>۶</sup>، ۲۰۰۳).

هم رسپتورهای نوع یونوتروپیک (iGluR) و هم نوع متابوتروپیک (mGluR) به صورت متفاوت در مناطق پیش سیناپسی و پس سیناپسی تجمع یافته اند تا در انتقال پیام عصبی و پردازش سیگنال ها؛ یعنی اعمالی که به یادگیری و ایجاد حافظه منجر می شود، مشارکت کنند (استورم-ماتیسن<sup>۷</sup> و همکاران، ۱۹۸۳؛ استورم-ماتیسن، دانبولت<sup>۸</sup> و اوترسن<sup>۹</sup>، ۱۹۹۵). رسپتورهای گلوتامات در بیماری های مختلف، شامل اختلالات تجزیه ای، اسکیزوفرنیا یا سایر انواع دمانس گرفتار می شوند (الیسون<sup>۱۰</sup>، ۱۹۹۵؛ پلیکیاری<sup>۱۱</sup> و کاستانتینو<sup>۱۲</sup>، ۱۹۹۹) و همچنین در تقویت سیناپسی طولانی مدت (LTP) و نیز در تضعیف سیناپسی طولانی مدت<sup>۱۳</sup> (LTD) نقش دارند (بیر<sup>۱۴</sup> و آبراهام<sup>۱۵</sup>، ۱۹۹۶؛ بلیس و کالینگریج، ۱۹۹۳؛ ریدل، وتزل<sup>۱۶</sup> و ریمن<sup>۱۷</sup>، ۱۹۹۶). آنتاگونیست های NMDA، موجب تخریب روند دریافت و ذخیره اطلاعات در مراحل مختلف یادگیری می شوند (بیر<sup>۱۸</sup> و آبراهام<sup>۱۹</sup>، ۱۹۹۶؛ بلیس و کالینگریج، ۱۹۹۳؛ ریدل، وتزل<sup>۲۰</sup> و ریمن، ۱۹۹۶) که نشان دهنده دخالت رسپتورهای NMDA در شکل پذیری سیناپسی سیستم عصبی مرکزی است (بلیس و کالینگریج، ۱۹۹۳). همچنین در برخی مطالعات، مشخص شده است که رسپتورهای متابوتروپیک گلوتامات، به صورت حیاتی در شکل پذیری سیناپسی مناطق متعددی از مغز دخیل اند و به نظر می رسد 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<sup>۲۱</sup>، زایاکوفسکی<sup>۲۲</sup> و پارسونز<sup>۲۳</sup>، ۱۹۹۵؛ ریدل و ریمن، ۱۹۹۶). اگر یک آنتاگونیست رقابتی NMDA (D-۲-آمینو-۵-

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 - Wetzal
17- Reymann	18- Bear
19- Abraham	20 - Wetzal
21- Danysz	22 - Zajackowski
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



شاگتر<sup>۱۳</sup>، یانگ<sup>۱۴</sup>، اینیس<sup>۱۵</sup> و موزنسون<sup>۱۶</sup>، ۱۹۸۹؛ سیمن<sup>۱۷</sup> و ون تول<sup>۱۸</sup>، ۱۹۹۴). اگر به وسیله اسید ایبوتیک<sup>۱۹</sup> (که موجب القای تخریب جسم سلولی می‌شود) به این بخش مغز آسیب وارد شود (شوارز<sup>۲۰</sup> و همکاران، ۱۹۷۹)، در نتایج آزمون افتراق شیئی جابجا شده<sup>۲۱</sup> 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<sup>۲۲</sup> و همکاران، ۱۹۹۸).

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 مازلا<sup>۱</sup> و یادگیری فشار میله<sup>۲</sup> نقصان قابل توجهی ایجاد کردند. طبق نظر آنگر و همکاران (۱۹۹۸) فعال کردن رسپتورهای NMDA مکانیسم‌هایی ایجاد می‌کند که موجب افزایش کارایی 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. در ضمن 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<sup>۳</sup>، مک گرگور<sup>۴</sup> و رایبزن<sup>۵</sup>، ۱۹۸۹؛ فلورسکو<sup>۶</sup>، سیمنز<sup>۷</sup> و فیلیز<sup>۸</sup>، ۱۹۹۶؛ مالدونادو-ایریزاری<sup>۹</sup> و کلسی<sup>۱۰</sup>، ۱۹۹۴؛ پلگر<sup>۱۱</sup>، اسپوجیت<sup>۱۲</sup> و کولز<sup>۱۳</sup>، ۱۹۹۴؛

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- Spuijtit	12 - Cools
13- Schacter	14 - Yang
15- Innis	16 - Mogenson
17- Seeman	18 - Van Tol
19- Ibotenic - acid	20 - Schwarz
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 rat. *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 central cholinergic muscarinic and opioid peptidergic systems during memory consolidation in mice. *Behavioral Neurology 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.



- 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 observation in a human. *Anesthesiology*, 84, 143-154.
- Brake, K.E., & Hough, L.B. (1992). Morphine-induced increases of extracellular histamine 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.
- Collingridge, 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., & Ribeiro, J.A. (1997). ZM241385 is an antagonist of the facilitatory responses produced by the A<sub>2A</sub> adenosine receptor agonists CGS21680 and HENECA in the rat hippocampus. *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<sub>2A</sub> receptor agonist [3H] CGS21680 in the rat hippocampus and cerebral cortex that are different from striatal A<sub>2A</sub> receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's 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<sub>1</sub> receptors. *Journal of Neuroscience*, 18, 1987-1995.
- Danysz, W., Zajaczkowski, W., & Parsons, C.G. (1995). Modulation of learning processes by ionotropic glutamate receptor ligands. *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 anterolateral 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 Neurology and Biology*, 40, 119-122.
- De Almeida, M.A.M., & Izquierdo, I. (1986). Memory facilitation by histamine. *Archives International Pharmacodynamie Therapie*, 283, 193-198.
- De Mendonça, A., & Ribeiro, 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<sub>1</sub> 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, impairs socially reinforced memory in the three runway 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.



- 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<sub>2</sub> and H<sub>3</sub> 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., Hasenöhr, 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 Research*, *118*, 447-456.
- Frisch, C., Hasenöhr, 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 Research*, *118*, 447-456.
- Frisch, C., Hasenöhr, R.U., Krauth, J., & Huston, J.P. (1998). Anxiolytic-like behavior after lesion of the tuberomammillary nucleus E<sub>2</sub>-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.
- Gulati-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. Watanabe & H. Wada (Eds.), *Histaminergic neurons: Morphology and function* (pp. 195-208). CRC Press. Boca Raton.
- 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<sub>1</sub>/A<sub>2</sub> 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 and acetylcholine release from slices of rat nucleus accumbens, olfactory tubercle and frontal cortex. *European Journal of Pharmacology*, *181*, 267-278.
- Hill, D.R., Campbell, 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 Neuroscience*, *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 <sup>125</sup>I-Bolton Hunter CCK-8 and <sup>3</sup>H-MK 329. *Journal of Neuroscience*, *10*, 1070-1081.



- Hollmann, M., & Heinemann, S. (1994). *Annul Reviv 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 tuberomammillary nucleus projection in the control of learning, memory and reinforcement processes: Evidence for an inhibitory role. *Behavioral 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 impairment of retention induced by beta-endorphin in mice may be a reduction of central cholinergic activity. *Behavioral Neurology and Biology*, 41, 152-163.
- Introini-Collison, I.B., & Baratti, C.M. (1984). The impairment of retention induced by beta-endorphin in mice may be a reduction of central cholinergic activity. *Behavioral Neurology 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 inhibitory 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 Neurology 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<sub>1</sub>-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.
- Katsura, G., & Itoh, S. (1986a). Preventive effect of cholecystokinin octapeptide on experimental amnesia in rats. *Peptides*, 7, 105-110.
- Katsura, 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., Loffelholz, 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<sub>1</sub> and A<sub>2</sub> 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.





- 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 agonists and 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-methylenedioxymphetamine 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., DaNascrimto, 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). Heterogeneity of adenosine A<sub>1</sub> receptor binding in brain tissue. *Molecular 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., & Miyakawa, 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. *Proceeding 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 Opinion Chemistry and Biology*, 3, 433-440.



- 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., Spuijdt, B.M., & Cools, A.R. (1994). Spatial localization in the Morris 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<sub>3</sub> 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. *Annual 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 dopamine in 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 Psychiatric*, 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<sub>2A</sub> 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<sub>3</sub> heteroreceptors. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 8, 128-137.
- Schwartz, R., Hockfeld, T., Fuxe, K., Jonsson, G., Goldstein, M., & Terenius, L. (1979). Ibotenic acid-induced neuronal degeneration: A morphological and neurochemical study. *Experimental Brain Research*, 37, 199-216.
- Schwartz, J.C., Arrang, J.M., & Garbarg, M. (1986). Three classes of histamine receptor in brain. *Trends of Pharmacological Sciences*, 7, 24-28.
- Schwartz, J.C., Arrang, J.M., & Garbarg, M. (1986). Three classes of histamine receptor in brain. *Trends in Pharmacological Sciences*, 7, 24-28.
- Schwartz, 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 A<sub>2</sub> 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.



- 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). Tuberosomammillary 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 tripeleminam and pentazocine at the behavioral and molecular levels. *Pharmacology, 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). Intrahippocampal infusion of  $K_{ATP}$  channel modulators influence spontaneous alteration performance: Relationships to acetylcholine 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., Takamo i, 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. *Psychopharmacology*, 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 rat 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  $\delta$ -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  $A_1$  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. *Proceeding 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 system in the central nervous system of rats; a fluorescent immunohistochemical analysis with histidine decarboxylase as a marker. *Brain Research*, 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



neuron calcium-dependent action potentials. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapies*, 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 mineralocorticoid receptors 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<sup>+</sup> 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 hippocampus enhances reinforcing lateral hypothalamic stimulation in the contralateral hemisphere. *Brain Research Bulletin*, 44, 256-271.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی  
پرتال جامع علوم انسانی