



## نوروترانسمیترها و شناخت: بخش اول

### (سیستم‌های کولینرژیک، دوپامینرژیک، آدرنرژیک، سروتونرژیک و گابائیرژیک)

#### دکتر محمدرضا زرین دست<sup>۱</sup>

گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی،  
دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز ملی مطالعات  
اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

#### دکتر رضا رادگودرزی

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

**هدف:** در دو دهه گذشته، موضوع نوروترانسمیترها و کارکردهای شناختی توجه بسیاری را به خود معطوف کرده است. در این مقاله، نقش سیستم‌های کولینرژیک، دوپامینرژیک، آدرنرژیک، سروتونرژیک و گابائیرژیک در رفتار شناختی مرور می‌شود. **روش:** این مطالعه با روش مروری انجام شده است. **یافته‌ها و نتیجه‌گیری:** نقش فعالیت سیستم کولینرژیک در حافظه و دمانس، یافته‌ای تکرار شونده است، اگرچه نمی‌تواند کل فرآیند حافظه را تبیین کند. جهت بررسی اثر نوروترانسمیترها بر یادگیری و حافظه نیز مطالعات آزمایشگاهی متعددی روی حیوانات انجام شده است. افزایش یا کاهش میزان نوروترانسمیترها و یا فعال یا مسدود شدن گیرنده‌های مربوطه، آشکار نموده که مکانیسم‌های مختلفی 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، موضوع اختلالات شناختی توجه بسیاری را به خود معطوف کرده است. اختلال شدید فعالیت سیستم کولینرژیک، در دمانس و به خصوص در کاهش شناخت وابسته به سن و بیماری آلزایمر، نشان داده شده است. اگرچه ممکن است فقدان فعالیت کولینرژیک، در ایجاد علائم شناختی نقش اصلی را ایفا کند، ولی نمی‌تواند کل فرآیند را به وضوح توجیه نماید. افزایش استیل کولین یا تجویز آگونیست‌های کولینرژیک، هیچ‌یک قادر نیستند این نوع اختلالات شناختی را جبران کنند. در عین حال شاید تحریک فعالیت مونوآمینرژیک در کنار درمان‌های کولینرژیک درمان مؤثری برای بیماری آلزایمر

محسوب شود (درینگنبرگ<sup>۱</sup>، ۲۰۰۰). همچنین به منظور بررسی اثرات سایر نوروترانسمیترها از قبیل کاتکول‌آمین‌ها، سروتونین، گابسا<sup>۲</sup> (GABA)، هیستامین، آدنوزین، اکسیدنیتریک و کوله‌سیستوکینین بر یادگیری و حافظه حیوانات، آزمایش‌هایی انجام شده است. افزایش یا کاهش میزان نوروترانسمیترها و یا فعال یا مسدود کردن گیرنده‌های مربوطه، نشان داده 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 است، نقش مهمی در یادگیری و پردازش حافظه داشته باشد. بنابراین شاید تنها هدف این مقاله که در دو بخش ارائه می‌شود، نشان دادن دخالت سیستم‌های متفاوت نوروترانسمیتری در رفتار شناختی<sup>۳</sup> باشد. در مقاله حاضر، به نقش

2- Dringenberg  
4- cognitive behavior

3- Gamma Amino Butyric Acid



که مدارهای منطقه‌ای ایجاد می‌کند، ۴) ناحیه ساقه مغز که به تالاموس، ناحیه بازال مغز پیشین، مغز پسین و قشر مخچه عصب دهی می‌کند و ۵) نخاع که عصب دهی عضلات جمجمه‌ای و سوماتیک و نیز غدد ترشحی را بر عهده دارد. بین اجزای مختلف این سیستم ارتباطات وسیعی وجود دارد که موجب تحریک هماهنگ نورون‌ها و زیر مجموعه‌های متنوع کولینرژیک می‌شود (گوتی<sup>۲۶</sup>، فورناساری<sup>۲۷</sup> و کلمنتی<sup>۲۸</sup>؛ ۱۹۹۷؛ مزولام<sup>۲۹</sup>، گولا<sup>۳۰</sup>، باتول<sup>۳۱</sup> و هرش<sup>۳۲</sup>، ۱۹۸۹؛ مزولام و گولا، ۱۹۸۸).

تخریب ناحیه بازال مغز پیشین (CBF) می‌تواند به اختلال فراگیر شناخت منجر شود. مثلاً آنوریسم شریان ارتباطی قدامی که به ناحیه بازال مغز پیشین آسیب می‌زند، به صورت فراموشی و اختلال عملکرد تظاهر می‌یابد (دامازیو<sup>۳۳</sup>، گراف-ردفورد<sup>۳۴</sup>، اسلینگر<sup>۳۵</sup>، دامازیو و کاسل<sup>۳۶</sup>، ۱۹۸۵؛ ابه<sup>۳۷</sup>، اینوکاوا<sup>۳۸</sup>، کاشی‌واگی<sup>۳۹</sup> و یاماجی‌هارا<sup>۴۰</sup>، ۱۹۹۸؛ دیاموند<sup>۴۱</sup>، دلوکا<sup>۴۲</sup> و کلی<sup>۴۳</sup>، ۱۹۹۷).

آسیب اجزای کولینرژیک ناحیه بازال مغز پیشین (CBF) به وسیله آسیب الکتریکی، توکسین‌های محرک یا نوروتوکسین کولینرژیک AF64A، موجب بروز نقایصی در عملکرد شناختی می‌شود. این نقایص به طور مشخص در حافظه در حال کار/اپیزودیک یا توجه ایجاد می‌شوند (کروباک<sup>۴۴</sup>، هانین<sup>۴۵</sup>، اشمچل<sup>۴۶</sup> و والس<sup>۴۷</sup>، ۱۹۸۸؛ استاکمن<sup>۴۸</sup> و والس<sup>۴۹</sup>، ۱۹۹۵؛ مارکوسکا<sup>۴۹</sup>،

سیستم‌های کولینرژیک، دوپامینرژیک، آدرنرژیک، سروتونرژیک و گاباآرژیک در شناخت اشاره خواهد شد.

## سیستم کولینرژیک و شناخت

مطالعات انجام شده روی انسان و حیوان نشان داده است که ممکن است سیستم کولینرژیک به خصوص گیرنده‌های استیل کولینی موسکاربینی، نقشی در حافظه داشته باشند (کوپلمان<sup>۱</sup>، ۱۹۸۶؛ تری<sup>۲</sup>، بوکافسکو<sup>۳</sup> و جکسون<sup>۴</sup>، ۱۹۹۳؛ بیماستر<sup>۵</sup>، هیت<sup>۶</sup>، هندریکس<sup>۷</sup> و شانون<sup>۸</sup>، ۱۹۹۳). مطالعات تصویری از فعالیت مغز، افزایش فعالیت کولینرژیک و کاهش فعالیت آنتی کولینرژیک در مناطق تحت قشری مغز (مانند تالاموس) را نشان می‌دهد. این مناطق مسئول ادامه هشیاری و توجه می‌باشند (فرو<sup>۹</sup>، پیزولاتو<sup>۱۰</sup>، دام<sup>۱۱</sup>، اری<sup>۱۲</sup> و باتیستین<sup>۱۳</sup>، ۲۰۰۲). بین وضعیت نورون‌های کولینرژیک ناحیه بازال مغز پیشین و شدت اختلال شناخت وابسته به سن ارتباط مشخصی وجود دارد (راپ<sup>۱۴</sup> و آمارال<sup>۱۵</sup>، ۱۹۹۲؛ گالاگر<sup>۱۶</sup>، ناگاهارا<sup>۱۷</sup> و بورول<sup>۱۸</sup>، ۱۹۹۵) و همچنین شواهد زیادی نشان داده‌اند که با بالا رفتن سن، وجوه مختلف یادگیری و حافظه دچار نقصان می‌شوند (مویر<sup>۱۹</sup>، ۱۹۹۷).

فعالیت کولینرژیک می‌تواند هم در نقایص شناختی و هم در دمانس نقش داشته باشد. گرچه استیل کولین نوروترانسمیتری است که در فرآیند یادگیری و پردازش حافظه دخالت زیادی دارد، عده‌ای از دانشمندان در صحت اطلاعات تجربی حاصل از مطالعات فارماکولوژیک و آسیب (که به عنوان مکانیسم‌های کولینرژیک تعبیر شده‌اند) به شدت تردید دارند (دونت<sup>۲۰</sup>، اوریت<sup>۲۱</sup> و راینز<sup>۲۲</sup>، ۱۹۹۱؛ فییگر<sup>۲۳</sup>، ۱۹۹۱). امروزه پنج زیر گروه گیرنده موسکاربینی تعریف می‌شود (M1 تا M5) که از اعضای شناخته شده خانواده بزرگ گیرنده‌های جفتی پروتئین G<sup>۲۴</sup> می‌باشند. شاید نقصان حافظه‌ای که به دنبال مصرف اسکوپولامین رخ می‌دهد، به علت مسدود شدن گیرنده M1 باشد (بیماستر و همکاران، ۱۹۹۳). عصب دهی کولینرژیک مغز از پنج هسته عمده منشأ می‌گیرد: ۱) ناحیه بازال مغز پیشین<sup>۲۵</sup> (CBF) که به کورتکس و هیپوکامپ عصب می‌دهد، ۲) ناحیه دیانسفال با ایجاد مدارهای منطقه‌ای که به کورتکس عصب دهی می‌کند، ۳) ناحیه استریاتوم

- |                     |                                |
|---------------------|--------------------------------|
| 1- Kopelman         | 2- Terry                       |
| 3- Buccafusco       | 4- Jackson                     |
| 5- Bymaster         | 6- Heath                       |
| 7- Hendrix          | 8- Shannon                     |
| 9- Freo             | 10- Pizzolato                  |
| 11- Dam             | 12- Ori                        |
| 13- Battistin       | 14- Rapp                       |
| 15- Amaral          | 16- Gallagher                  |
| 17- Nagahara        | 18- Burwell                    |
| 19- Muir            | 20- Dunnett                    |
| 21- Everitt         | 22- Robbins                    |
| 23- Fibiger         | 24- G-protein coupled receptor |
| 25- basal forebrain | 26- Gotti                      |
| 27- Fornasari       | 28- Clementi                   |
| 29- Mesulam         | 30- Geula                      |
| 31- Botwell         | 32- Hersch                     |
| 33- Damasio         | 34- Graff-Radford              |
| 35- Eslinger        | 36- Kassell                    |
| 37- Abe             | 38- Inokawa                    |
| 39- Kashiwagi       | 40- Yamagihara                 |
| 41- Diamond         | 42- Deluca                     |
| 43- Kelley          | 44- Chrobak                    |
| 45- Hanin           | 46- Schmechel                  |
| 47- Walsh           | 48- Stackman                   |
| 49- Markowska       |                                |



(زرین دست، شکارچی و رضایت، ۱۹۹۹) و بو کشیدن ناشی از آپومورفین (زرین دست، مدرس و رضوانی پور، ۲۰۰۰b) می‌شود و به وسیله گیرنده‌های مرکزی نیکوتینی، رفتار پریدن ناشی از نالوکان را در موش‌های وابسته به مورفین کاهش می‌دهد (زرین دست و فرزین، ۱۹۹۶). نیکوتین همچنین اثر ضد درد مورفین را تقویت می‌کند (زرین دست، بابایی‌نامی و فرزین، ۱۹۹۶a) و از طریق مکانیسم‌های کولینرژیک و اپیویدی، موجب اثرات ضد درد می‌شود (زرین دست، بازوکی و نصیری‌راد، ۱۹۹۷) و با مکانیسم‌های کولینرژیک و نیکوتینیک، کاتالپسی ناشی از سولپیراید<sup>۱۲</sup> را تقویت می‌کند (زرین دست، حائری‌زاده، زرعی و لاهیجی، ۱۹۹۸a). بین هیپوترمی ناشی از مورفین و نیکوتین در موش، تحمل متقاطع<sup>۱۳</sup> وجود دارد (زرین دست، برقی‌لشکری و شفیع‌زاده، ۲۰۰۱a)، از این رو می‌توان انتظار داشت که نیکوتین از طریق واسطه‌های عصبی (نوروترانسمیتر) متفاوت، بر یادگیری و حافظه اثر کند.

نشان داده شده است که نیکوتین بر حافظه و یادگیری حیوانات، هم اثر تسهیل‌کنندگی دارد و هم به آن آسیب وارد می‌کند. دوز مصرفی نیکوتین می‌تواند نقش بسیار مهمی در آثار آن داشته باشد. این دارو یادآوری انسان را بهبود می‌بخشد (پیکه<sup>۱۴</sup> و پیکه، ۱۹۸۴) و در موش موجب نقص بازیابی می‌شود (گیلیام<sup>۱۵</sup> و شلزی‌نگر<sup>۱۶</sup>، ۱۹۸۵). به نظر می‌رسد که کنش متقابل نیکوتین و گیرنده‌های پس‌سیناپسی نقش مهمی در بروز آثار آن داشته باشد. هرچند ثابت شده است که بسیاری از آثار مرکزی دارو وابسته به آزادسازی تعدادی واسطه شیمیایی (بالفور، ۱۹۸۲) شامل استیل کولین (جیو<sup>۱۷</sup>، لانگ<sup>۱۸</sup>، پترپکا<sup>۱۹</sup> و اسپرات<sup>۲۰</sup>، ۱۹۷۰) است، اما مکانیسم‌های جامع دخیل در پاسخ‌های آن هنوز مشخص نیست.

گیلیام و شلزی‌نگر (۱۹۸۵)، نقص بازیابی ناشی از نیکوتین را در موش مشخص کردند. این دارو در یک فرآیند یادگیری با اجتناب

اولتون<sup>۱</sup> و گینوز<sup>۲</sup>، جاراد<sup>۳</sup>، اکایچی<sup>۴</sup>، استوارد<sup>۵</sup> و گلدشمیت<sup>۶</sup>، ۱۹۸۴). به علاوه، خصوصیات اصلی پاتولوژیک بیماری آلزایمر عبارتند از: دژنراسیون وسیع نورون‌های کولینرژیک در ناحیه CBF، کلافه‌های نوروفیبریلری و پلاک‌های آمیلوئید در ناحیه CBF از قبیل قشر مخ و هیپوکامپ (پروکتر<sup>۷</sup> و همکاران، ۱۹۸۸؛ کوپل<sup>۸</sup>، پرایس<sup>۹</sup> و دلونگ<sup>۱۰</sup>، ۱۹۸۳).

از آنجا که هسته‌های کولینرژیک مغز پیشین انتشار وسیعی پیدا کرده‌اند، استفاده از روش‌های قدیمی (توکسین‌های محرک، روش‌های الکترولیتیک و آسیب با امواج رادیویی) برای تخریب این نورون‌ها در حیوانات آزمایشگاهی، به تخریب نورون‌های غیر کولینرژیک و انهدام ناقص نورون‌های کولینرژیک منجر می‌شود، بنابراین برای اینکه بتوان نظریه کولینرژیک را در یک مدل حیوانی به درستی توضیح داد، نوروپاتولوژی اختصاصی‌تری مورد نیاز است (دونت و فییگر، ۱۹۹۳؛ دونت و همکاران، ۱۹۸۵).

### مکانیسم گیرنده نیکوتینی استیل کولین و شناخت

نیکوتین تنها ماده شیمیایی موجود در توتون با کیفیت بیولوژیکی قابل توجه می‌باشد که معیار سوء مصرف دارویی را نشان داده است. مشخص شده است که بیشترین آثار نیکوتین از طریق ایجاد تغییر در رهاسازی تعدادی از واسطه‌های عصبی بروز می‌کند (بالفور<sup>۱۱</sup>، ۱۹۸۲). این ماده به وسیله سیستم‌های مختلف واسطه عصبی، رفتارهای متفاوتی را ایجاد می‌کند.

نیکوتین از طریق مکانیسم‌های دوپامینرژیک یا نیکوتینیک در موش‌ها موجب جویدن بی‌هدف می‌شود (ثعینی، شایگان و زرین دست، ۱۹۹۵)، همچنین با فعال کردن مکانیسم‌های کولینرژیک و دوپامینرژیک باعث می‌شود آنها بدن خود را بلیسند و تمیز کنند (زرین دست، صداقتی و برزویه، ۱۹۹۸c)، از طریق مکانیسم دوپامینرژیک غیر مستقیم موجب ایجاد هیپوترمی می‌شود (زرین دست، لاهیجی، شفقی و صادق، ۱۹۹۸b) و از راه سیستم‌های آدرنرژیک و کولینرژیک فرآیند رگ‌سازی را در موش‌ها تحریک می‌کند (زرین دست، همایون، بابایی، اطمینانی و قریب، ۲۰۰۰a). این دارو در موش‌ها موجب افزایش رفتارهای لیسیدن

- |                     |                  |
|---------------------|------------------|
| 1- Olton            | 2- Givens        |
| 3- Jarrad           | 4- Okaichi       |
| 5- Steward          | 6- Goldschmidt   |
| 7- Procter          | 8- Coyle         |
| 9- Price            | 10- Delong       |
| 11- Balfour         | 12- Sulpiride    |
| 13- cross tolerance | 14- Peeke        |
| 15- Gilliam         | 16- Schlessinger |
| 17- Chiou           | 18- Long         |
| 19- Potrepka        | 20- Spratt       |



همچنین می‌تواند با میل ترکیبی بالا به گیرنده‌های 5-HT<sub>2</sub> مغز بچسبد (بیشسف<sup>۲۴</sup>، هانیریش<sup>۲۵</sup> سوتناگ<sup>۲۶</sup> و کراس<sup>۲۷</sup>، ۱۹۸۶) و بر فعالیت گیرنده‌های مرکزی و محیطی 5-HT<sub>2</sub> اثر آنتاگونیستی داشته باشد (بیجک<sup>۲۸</sup> و سمیالوفسکی<sup>۲۹</sup>، ۱۹۸۹؛ هیکس<sup>۳۰</sup>، شوماکر<sup>۳۱</sup> و لائزر<sup>۳۲</sup>، ۱۹۸۴). با اینکه پیشنهاد شده است نیکوتین باعث راه‌سازی کانه کولامین‌ها می‌شود (بالفور، ۱۹۸۲) و مکانیسم‌های آدرنرژیک بر حافظه و یادگیری تأثیر دارند (کوآرتمین و دیگران، ۱۹۸۸)، فنوکسی بنزامین و آنتاگونیست α آدرنوسپتور در بهبود بازیابی ناشی از نیکوتین دخالتی ندارند. پروپرانولول، آنتاگونیست β آدرنوسپتور، پاسخ به نیکوتین را بالا می‌برد. خود آنتاگونیست به تنهایی بازیابی عمل آموخته شده را افزایش می‌دهد و با گزارش مک‌گاف<sup>۳۳</sup> (۱۹۸۸) که نشان می‌دهد فعالیت β آدرنوسپتور حافظه را افزایش می‌دهد، مطابقت ندارد. بعید به نظر می‌رسد که پروپرانولول در عمل، اثر نیکوتین را تقویت کند. بنابراین لازم است تا برای روشن ساختن مکانیسم دقیق واکنش متقابل β آدرنوسپتور و نیکوتین در فرآیند یادگیری و حافظه، مطالعات بیشتری شود (زرین دست، صادق و شفقی، ۱۹۹۶).

**نقش واکنش متقابل سیستم‌های مختلف نوروترانسمیتری و سیستم کولینرژیک در فرآیند شناخت**  
با اینکه مطالعات کلینیکی (یتی<sup>۳۴</sup>، باترز<sup>۳۵</sup> و یانوفسکی<sup>۳۶</sup>، ۱۹۸۶؛ ایگر<sup>۳۷</sup>، لوی<sup>۳۸</sup> و ساهاکیان<sup>۳۹</sup>، ۱۹۹۱؛ جونز<sup>۴۰</sup>، ساهاکیان،

غیرفعال<sup>۱</sup>، عکس‌العمل‌های (تاخیرهای) کاهنده<sup>۲</sup> موش را زیاد کرد که نشان دهنده افزایش حافظه است (زرین دست، صادق و شفقی، ۱۹۹۶). فعالیت لوکوموتور یک مشکل عمده در آزمون آثار مواد مختلف بر یادگیری و حافظه است و برای ارزیابی حافظه و یادگیری، این روش از سایر روش‌ها قابل اعتمادتر شناخته شده است (ایشی‌هارا<sup>۲</sup>، نابجیما<sup>۴</sup> و کایاما<sup>۵</sup>، ۱۹۸۸). نیکوتین با دوز مصرفی ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم مؤثر است و حرکت را تغییر نمی‌دهد. به همین دلیل دارو می‌تواند باعث بهبود بازیابی حافظه شود (زرین دست، صادق و شفقی، ۱۹۹۶b). با اینکه نشان داده شده است که مکانیسم کولینرژیک در حافظه نقش دارد (هاراتونیان<sup>۶</sup>، بارنز<sup>۷</sup> و دیویس<sup>۸</sup>، ۱۹۸۵)، آتروپین در بهبود بازیابی ناشی از نیکوتین تأثیری ندارد. بنابراین، دخالت موسکاربینی در پاسخ به نیکوتین بعید به نظر می‌رسد. ظاهراً در فرآیندهای یادگیری و حافظه هر دو مکانیسم محیطی و مرکزی دخالت دارند (کوآرتمین<sup>۹</sup>، جاج<sup>۱۰</sup> و لئو<sup>۱۱</sup>، ۱۹۸۸؛ گوزانی<sup>۱۲</sup> و ایزکیردو<sup>۱۳</sup>، ۱۹۷۶).

بازیابی ناشی از نیکوتین، به وسیله آنتاگونیست گیرنده نیکوتینی «مکامیلامین<sup>۱۴</sup>» کاهش یسافت (مارتین<sup>۱۵</sup>، انایوی<sup>۱۶</sup> و مارتین، ۱۹۸۹)، ولی آنتاگونیست گیرنده‌های محیطی نیکوتینی (هگزامتونیوم) تأثیری بر آن نداشت. این نتایج می‌تواند دخالت گیرنده‌های نیکوتینی مرکزی را نشان دهد. شواهد مبتنی بر وجود گیرنده‌های نیکوتینی در نورون‌های دوپامینرژیک نشان می‌دهد که نیکوتین از طریق افزایش انگیزشی (شلیک) نورونی و عمل مستقیم بر انتهای پیش سیناپسی، راه‌سازی دوپامین را زیاد می‌کند (کلارک<sup>۱۷</sup>، ۱۹۹۰). مشخص شده است که مکانیسم‌های دوپامینرژیک بر یادگیری اثر دارند (زرین دست، حاجیان حیدری و حسینی‌نیا، ۱۹۹۲؛ براکس<sup>۱۸</sup>، گرگوری<sup>۱۹</sup> و جکسون<sup>۲۰</sup>، ۱۹۸۰).

آنتاگونیست گیرنده D<sub>1</sub>، SCH23390 (هیتل<sup>۲۱</sup>، ۱۹۸۴)، پاسخ نیکوتین را در بازیابی حافظه افزایش داد، ولی آنتاگونیست گیرنده D<sub>2</sub> (سولپراید) (استوف<sup>۲۲</sup> و کبیان<sup>۲۳</sup>، ۱۹۸۴) اثری بر آن نداشت. این مطالعات نشان می‌دهند که مکانیسم گیرنده دوپامینی D<sub>1</sub> بر بهبود بازیابی به وسیله نیکوتین تأثیر منفی دارد. با وجود این، آنتاگونیست به تنهایی موجب بروز پاسخ نشد. SCH23390

1- possive avoidance learning	2- step down latencies
3- Ichihara	4- Nabeshima
5- Kameyama	6- Haratounian
7- Barnes	8- Davis
9- Quartermain	10- Jadge
11- Leo	12- Gozzani
13- Izquierdo	14- mecamlamine
15- Martin	16- Onaivi
17- Clarke	18- Bracs
19- Gregory	20- Jackson
21- Hyttel	22- Stoof
23- Kebabian	24- Bischoff
25- Heinrich	26- Sonntag
27- Krauss	28- Bijak
29- Smialowski	30- Hicks
31- Schoemaker	32- Langer
33- McGaugh	34- Beatty
35- Butters	36- Janowsky
37- Eagger	38- Levy
39- Sahakian	40- Jones



حافظه دخالت دارند (پاکارد و وایت، ۱۹۸۹؛ ایشی هارا و همکاران، ۱۹۸۸؛ برنابون<sup>۲۷</sup> و همکاران، ۱۹۹۷؛ ایزکیردو<sup>۲۸</sup> و همکاران، ۱۹۹۸؛ ویلکرسون<sup>۲۹</sup> و لوین<sup>۳۰</sup>، ۱۹۹۹). مشخص شده است که گیرنده‌های دوپامینی D1 موجب افزایش شناخت غیر فعال (برنابون و همکاران، ۱۹۹۷) و بهبود کارایی شناختی (هرسی<sup>۳۱</sup>، رو<sup>۳۲</sup>، گادرو<sup>۳۳</sup> و کوریون<sup>۳۴</sup>، ۱۹۹۵؛ استیل<sup>۳۵</sup>، هاگز<sup>۳۶</sup>، لوسک<sup>۳۷</sup>، لاک<sup>۳۸</sup> و سانداز<sup>۳۹</sup>، ۱۹۹۶) در موش‌ها می‌شوند و بر یادگیری تأثیری ندارند (پاکارد و وایت، ۱۹۸۹؛ ویلکرسون و لوین، ۱۹۹۹).

در یک آزمایش اجتنابی فعال، تحریک گیرنده‌های D1 که با آنتاگونیست D1 آتاگونیزه شده بودند، بازیابی را بهبود بخشید (زرین دست، حاجیان حیدری و حسینی‌نیا، ۱۹۹۲). این نتایج نشان می‌دهد که گیرنده‌های دوپامینی D1 دست کم در یکی از انواع فرآیندهای شناختی دخالت دارند (ال گوندی<sup>۴۰</sup> و همکاران، ۱۹۹۹).

در یک آزمایش اجتنابی فعال روی موش، دوز پایین آپومورفین که آگونیست مخلوط گیرنده‌های دوپامینی D1/D2 است (سیمن، ۱۹۸۰)، بازیابی را بهبود بخشید، ولی دوز بالا به آن آسیب زد (زرین دست و همکاران، ۱۹۹۲). در یک آزمایش یادگیری اجتنابی غیرفعال دیگر روی موش‌ها، آثار دوگانه دوزهای زیاد و کم آپومورفین به اثبات رسید (ایشی هارا و همکاران، ۱۹۸۸). این نتایج نشان می‌دهد که سیستم‌های دوپامینی مرکزی تنظیم فرآیندهای حافظه نقش مهمی دارند. از آنجا که آتاگونیزست D1 (SCH23390) (هیتل، ۱۹۸۴) و دوز بالای آتاگونیزست D2

لوی، واریورتن<sup>۱</sup> و گری<sup>۲</sup>، ۱۹۹۲) و تجربی (دونت و همکاران، ۱۹۸۵) هم نشان داده‌اند که سیستم کولینرژیک تا اندازه‌ای در شناخت اهمیت دارد، اما شواهد مبتنی بر وجود واکنش متقابل بین سیستم کولینرژیک و سایر سیستم‌های نوروترانسمیتری (نظیر آدرنرژیک، دوپامینرژیک، سروتونرژیک، GABA، آدنوزین، کوله‌سیستو کینین، نیتریک اکساید، اپیویدها و هیستامین) باید در فرآیندهای حافظه در نظر گرفته شوند.

### مکانیسم گیرنده دوپامین و شناخت

دوپامین به عنوان یک سوپرسترای بالقوه در شکل‌پذیری سیناپس و مکانیسم‌های حافظه معرفی شده است (جی<sup>۳</sup>، ۲۰۰۳). در مورد نقش دوپامین در حافظه و یادگیری، شواهد فارماکولوژیکی وجود دارد (گرچش<sup>۴</sup> و ماتیز<sup>۵</sup>، ۱۹۸۱؛ سارا<sup>۶</sup>، ۱۹۷۹؛ ایشی هارا و همکاران، ۱۹۸۸؛ کوارترمین و همکاران، ۱۹۸۸؛ پاکارد<sup>۷</sup> و وایت<sup>۸</sup>، ۱۹۸۹). جلوگیری از برداشت دوپامین، یادگیری اجتنابی بازداشتی را بهبود می‌بخشد و رهاسازی استیل کولین از هیپوکامپ را افزایش می‌دهد (نیل‌بوشری<sup>۹</sup>، دورماپ<sup>۱۰</sup>، جفرد<sup>۱۱</sup> و کاستنتین<sup>۱۲</sup>، ۱۹۹۸). با وجود این، مشخص نیست که آیا تحریک جایگاه‌های گیرنده دوپامین، حافظه و یادگیری را تسهیل می‌کند یا به آن آسیب می‌رساند. اختلال میان نتایج به دست آمده، می‌تواند به فعال شدن زیر گروه‌های متفاوت گیرنده‌ها و روش طراحی مطالعه تجربی مربوط باشد. تاکنون، پنج زیر گروه گیرنده دوپامین کلون شده است و با این معیار که به کدام خانواده گیرنده‌های D1 (D1 و D5) یا D2 (D2، D3 و D4) تعلق داشته باشند، از یکدیگر متمایز می‌شوند (شوارتز<sup>۱۳</sup>، گیرس<sup>۱۴</sup>، مارترس<sup>۱۵</sup> و سوکولوف<sup>۱۶</sup>، ۱۹۹۲؛ گینگریج<sup>۱۷</sup> و کارون<sup>۱۸</sup>، ۱۹۹۳؛ سیمن<sup>۱۹</sup> و ون‌تول<sup>۲۰</sup>، ۱۹۹۴). تحریک گیرنده‌های دوپامینی D1 یا D2 به ترتیب ساخته شدن cAMP را افزایش یا کاهش می‌دهند (کابیان و کالن<sup>۲۱</sup>، ۱۹۷۹). گیرنده دوپامینی D3 به آدنیلات سیکلاز وابسته نیست و تحت نفوذ GTP که تنظیم کننده اتصال گیرنده‌های D1 و D2 است، نمی‌باشد (اسنیدر<sup>۲۲</sup>، ۱۹۹۲؛ سوکولوف<sup>۲۳</sup>، گیرس<sup>۲۴</sup>، مارترس<sup>۲۵</sup>، بوتست<sup>۲۶</sup> و شوارتز، ۱۹۹۰).

هر دو گیرنده D1 و D2، در فرآیندهای مختلف یادگیری و

1- Warburton  
3- Jay  
5- Matties  
10- Pakard  
9- Nail-Boucherie  
11- Jaffard  
13- Schwartz  
15- Martres  
17- Gingrich  
19- Seeman  
21- Calne  
23- Sokoloff  
25- Martres  
27- Bernabeun  
29- Wilkerson  
31- Hersi  
33- Gaudreau  
35- Steele  
37- Levesque  
39- Sandage

2- Gray  
4- Grecksch  
6- Sara  
8- White  
10- Dourmap  
12- Costentin  
14- Giros  
16- Sokoloff  
18- Caron  
20- Van Tol  
22- Snyder  
24- Giros  
26- Bouthenet  
28- Izquierdo  
30- Levin  
32- Rowe  
34- Quirion  
36- Hodges  
38- Locke  
40- El-Ghundi



## سیستم آدرنرژیک و شناخت

مسیرهای نور آدرنرژیک، نقش مهمی در تنظیم حافظه و یادگیری دارند (ابرزتین<sup>۱۶</sup> و کاستوسکی<sup>۱۷</sup>، ۱۹۸۳؛ ایترونی کالیسون<sup>۱۸</sup>، تو<sup>۱۹</sup> و مک‌گاف، ۱۹۹۲؛ سیرویو<sup>۲۰</sup> و مک‌دونالد<sup>۲۱</sup>، ۱۹۹۹). نقش نورایی نفرین مغز در فرآیند حافظه، پس از آموزش، ابتدا از طریق استفاده داخلی مغزی رزیرین و این واسطه عصبی ارزیابی شد (گولد<sup>۲۲</sup> و زورنتر<sup>۲۳</sup>، ۱۹۸۳؛ ایترونی کالیسون، ثقی، نوواک<sup>۲۴</sup> و مک‌گاف، ۱۹۹۲). بر پایه این مطالعات، لوکوس سرولئوس<sup>۲۵</sup> (دواگر<sup>۲۶</sup> و سارا<sup>۲۷</sup>، ۱۹۹۱؛ چن<sup>۲۸</sup>، چيو<sup>۲۹</sup> و لی<sup>۳۰</sup>، ۱۹۹۲)، آمیگدال (لیانگ<sup>۳۱</sup>، جولسر<sup>۳۲</sup> و مک‌گاف، ۱۹۸۶؛ ایترونی کالیسون، ناگهارا<sup>۳۳</sup> و مک‌گاف، ۱۹۹۸؛ کویرارت<sup>۳۴</sup>، روزندال<sup>۳۵</sup> و مک‌گاف، ۱۹۹۷) و هیپوکامپ (ایاگاری<sup>۳۶</sup>، هارل<sup>۳۷</sup> و پارسونز<sup>۳۸</sup>، ۱۹۹۱؛ مونگه<sup>۳۹</sup>، بلیر<sup>۴۰</sup> و دومونتیگنی<sup>۴۱</sup>، ۱۹۹۷؛ واتابه<sup>۴۲</sup>، زکی<sup>۴۳</sup> و ادل<sup>۴۴</sup>، ۲۰۰۰) به عنوان مکان‌های مهمی که در تنظیم آثار گیرنده‌های نور آدرنرژیک در فرآیند شناخت نقش دارند، معرفی شده‌اند.

نور آدرنالین به وسیله چهار گیرنده مختلف عمل می‌کند:  $\alpha_1$ ،  $\alpha_2$ ،  $\beta_1$  و  $\beta_2$  که هر کدام زیر گروه‌های دیگری دارند (گلدمن-پاکیک<sup>۴۵</sup>، لیدو<sup>۴۶</sup> و گالاگر<sup>۴۷</sup>، ۱۹۹۰). پیشنهاد شده است که هر دو گیرنده  $\alpha_2$  و  $\beta$  آدرنرژیک در مشکلات شناختی اسکیزوفرنیا، بیماری آلزایمر و اختلال بیش‌فعالی/کم توجهی دخالت دارند

(سولپیراید) (دی چیارا<sup>۴</sup>، پرسدو<sup>۵</sup>، وارجیو<sup>۶</sup>، آرگیولاس<sup>۷</sup> و گسا<sup>۸</sup>، ۱۹۷۶؛ استوف و کبایان، ۱۹۸۴) آسیب ناشی از دوز بالای آپومورفین را اصلاح می‌کنند، می‌توان نتیجه گرفت که گیرنده‌های D1 و D2 در کمبود بازیابی دخالت دارند. به هر حال، بعضی گزارش‌ها نشان می‌دهد که آپومورفین فراموشی را کاهش می‌دهد (کوآرترمین و همکاران، ۱۹۸۸). سایر مطالعات (ایشی‌هارا و همکاران، ۱۹۸۸) نیز به این نکته اشاره می‌کنند که دوز پایین آپومورفین با اثر بر گیرنده‌های پیش‌سیناپسی دوپامین، بازیابی حافظه را بهتر می‌کند، در حالی که دوز بالای آن با تحریک گیرنده‌های پس‌سیناپسی دوپامینی D2، به بازیابی حافظه آسیب می‌زند. همچنین، استفاده از دوز کم بروموکریپتین (آگونست گیرنده D2) در موش حافظه را بهتر می‌کند و دوز زیاد به آن آسیب می‌رساند (کبایان و کالن<sup>۹</sup>، ۱۹۷۹؛ جکسون<sup>۱۰</sup>، راس<sup>۱۱</sup> و هاشیزومه<sup>۱۲</sup>، ۱۹۸۸). در حالی که دوز پایین سولپیراید (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بهبود بازیابی ناشی از دوز پایین بروموکریپتین را آنتاگونیسه می‌کند، دوز بالای آنتاگونیست، آسیب ناشی از دوزهای بالای درمانی بروموکریپتین را اصلاح می‌نماید. هنگامی که از کینیپرول (آگونست D2) (ارنت<sup>۱۳</sup>، هیتل و مریر<sup>۱۴</sup>، ۱۹۸۸) استفاده شد، نتیجه مشابهی به دست آمد، اما این تأثیر اندک بود و از نظر آماری معنی‌دار نبود. دوز پایین آگونست‌های D2 و بروموکریپتین بر گیرنده‌های پیش‌سیناپسی و دوز بالای آنها بر گیرنده‌های پس‌سیناپسی اثر می‌کند؛ لذا می‌توان پیشنهاد کرد که فعالیت گیرنده‌های پیش‌سیناپسی D2 باعث بهبود بازیابی در موش‌های آموزش دیده می‌شود، ولی فعالیت گیرنده‌های پس‌سیناپسی به فرآیند بازیابی در آنها آسیب می‌رساند. پیشنهاد شده است که گیرنده‌های D2 هیپوکامپ شکمی در عملکرد حافظه دخالت دارند که ممکن است این کار را با تنظیم رهاسازی استیل کولین انجام دهند (امگاکی<sup>۱۵</sup> و همکاران، ۲۰۰۱). سایر مطالعات نیز پیشنهاد می‌کنند که گیرنده‌های D3 به وسیله گیرنده‌های دوپامینی مزو آمیگدالوئید در تنظیم یادگیری محرک - پاسخ دخالت دارند (هیچکات<sup>۱۶</sup>، بناردی<sup>۱۷</sup> و فلیپز<sup>۱۸</sup>، ۱۹۹۷).

1- Di Chiara	2- Porceddu
3- Vargiu	4- Argiolas
5- Gessa	6- Calne
7- Jackson	8- Ross
9- Hashizume	10- Arnt
11- Meier	12- Umegaki
13- Hitchcott	14- Bonardi
15- Phillips	16- Obserztyn
17- Kostowski	18- Introini-Collison
19- To	20- Sirivio
21- McDonald	22- Gold
23- Zornetzer	24- Novack
25- locus coeruleus	26- Devaueus
27- Sara	28- Chen
29- Chiu	30- Lee
31- Liang	32- Juler
33- Nagahara	34- Quirarte
35- Roozendaal	36- Ayyagari
37- Harrel	38- Parsons
39- Mongeau	40- Blier
41- DeMontigny	42- Watabe
43- Zaki	44- O'Dell
45- Goldman-Pakic	46- Lidow
47- Gallager	



نیست، زیرا مطالعات مورفولوژیک یا بافت شناسی معمولاً دقیق نیستند و فقط امکان یک مسئله را مشخص می کنند (کسل و جلتش، ۱۹۹۵).

آثار سروتونین در CNS به وسیله گیرنده های متفاوت 5-HT تنظیم می شود. این گیرنده ها در چهار گروه اصلی به نام های  $5-HT_1$ ،  $5-HT_2$ ،  $5-HT_3$  و  $5-HT_4$  طبقه بندی می شوند (هویر<sup>۱</sup> و همکاران، ۱۹۹۴؛ مارتین<sup>۲</sup> و هامفری<sup>۳</sup>، ۱۹۹۴). گیرنده های  $5-HT_5$ ،  $5-HT_6$  و  $5-HT_7$  نیز کلاون شده، ولی هنوز کاملاً توصیف نشده اند. همچنین از گیرنده  $5-HT_1$ ، چهار زیر گروه  $5-HT_{1A}$ ،  $5-HT_{1B/1D}$  و  $5-HT_{1F}$  معرفی شده اند.

بعضی از مطالعات رفتاری و نورولوژیک نشان داده اند که بین شناخت و زیر گروه های مختلف 5-HT ارتباطی وجود ندارد (بوهوت<sup>۴</sup>، ۱۹۹۷). بر عکس، شواهدی وجود دارد که نشان می دهد زیر گروه های متفاوت گیرنده ها، بالقوه برای شرکت در یک فعالیت ویژه بالقوه کنش متقابل دارند. نشان داده شد که آگونیست های گیرنده  $5-HT_{1A}$ ، در کشت اولیه نورون های سیتال جنینی موجب رشد می شوند و در اعصاب سلول های کولینرژیک انشعاب ایجاد می کنند (ریاد<sup>۵</sup>، امریت<sup>۶</sup> و هامون<sup>۷</sup>، ۱۹۹۴). با توجه به نقش گیرنده 5-HT در کنترل رهاسازی استیل کولین، پیشنهاد شده است که در کورتکس انترینال<sup>۸</sup>، 5-HT گیرنده های  $5-HT_3$  را که روی نورون های گاباژرژیک قرار دارند فعال می کنند و از فعالیت کولینرژیک جلوگیری می کند (رامیرز<sup>۹</sup>، سناروزایتیا<sup>۱۰</sup>، لاشراس<sup>۱۱</sup> و دلریو<sup>۱۲</sup>، ۱۹۹۶). مطالعات تجربی روی حیوانات نشان داده است که کاهش فعالیت کولینرژیک و سروتونرژیک موجب کاهش هماهنگی یادگیری در دمانس از نوع

(فریدمن<sup>۱</sup>، آدلر<sup>۲</sup> و دیویس<sup>۳</sup>، ۱۹۹۹). همچنین مشخص شده است که برای درمان بیماری پارکینسون می توان از آنتاگونیست های  $\alpha_2$  استفاده کرد (هاپالینا<sup>۴</sup>، سیرویو، مک دونالد، ویرتانن<sup>۵</sup> و هیتونن<sup>۶</sup>، ۲۰۰۰). علاوه بر این، مصرف بعضی از داروها مثل ایمی پرامین (زرین دست و همکاران، ۲۰۰۳)، دگزامتازون (زرین دست، عیدی، عیدی و عریان، ۲۰۰۲)، آگونیست گیرنده  $GABA_B$  (باکلوفن) (زرین دست، خجسته فر، عریان و ترکمان بوتراپی، ۲۰۰۱b) و هیستامین (زرین دست و همکاران، ۲۰۰۲b) از طریق  $\alpha$  آدرنوسپتورها، موجب اختلال حافظه می شوند.  $\beta$  آدرنوسپتورها هم ممکن است در کاهش حافظه فراگیری ناشی از مصرف تتوفیلین دخالت داشته باشند (زرین دست، جمالی رثوفی و شفقی، ۱۹۹۵). در نتیجه با اینکه فعال شدن هر دو آدرنوسپتور  $\alpha$  و  $\beta$  می تواند به حافظه آسیب برساند، ممکن است آنتاگونیست های  $\alpha_2$  آدرنرژیک در بعضی اختلالات نوروفیزیولوژیک حافظه را بهبود بخشند.

## سروتونین و شناخت

سروتونین<sup>۶</sup> (۵-هیدروکسی تریپتامین، 5-HT) یک آمین بیوژنیک است که در محدوده وسیعی از فعالیت های فیزیولوژیک شامل خواب، اشتها، احساس درد، فعالیت های جنسی، حافظه و کنترل خلق دخالت دارد (ویلکینسون<sup>۷</sup> و دوریش<sup>۸</sup>، ۱۹۹۱). مطالعات عصبی - شیمیایی، فقدان هر دو مکانیسم کولینرژیک (دیویس<sup>۹</sup> و مالونی<sup>۱۰</sup>، ۱۹۷۶؛ پری<sup>۱۱</sup>، گیسون<sup>۱۲</sup>، بلسد<sup>۱۳</sup>، پری و تاملینسون<sup>۱۴</sup>، ۱۹۷۷) و سروتونرژیک را در مغز بیماران آلزایمری نشان داده است (مان<sup>۱۵</sup> و یاتز<sup>۱۶</sup>، ۱۹۸۳؛ یاماموتو<sup>۱۷</sup> و هیرانو<sup>۱۸</sup>، ۱۹۸۵). کنش متقابل کولینرژیک و سروتونرژیک نقش مهمی در یادگیری و حافظه دارد (کسل<sup>۱۹</sup> و جلتش<sup>۲۰</sup>، ۱۹۹۵). همچنین ساختارهایی در مغز پستانداران وجود دارد که در آنها می توان سوبستراهای نوروآنتاگونیست کولینرژیک و سروتونرژیک را شناسایی کرد. این ساختارها شامل هسته مغز قدامی (نوار مورب بروکا، ناحیه سیتال، هسته بازلیس)، هسته تگمتال پشتی جانبی و پدانکولوپونتین، هیپوکامپ، استریاتوم و دست کم تعدادی ناحیه قشری است. با وجود این، تصویر کلی از دقت زیادی برخوردار

1- Freidman	2- Adler
3- Haapalinn	4- Virtanen
5- Heinonen	6- 5-Hydroxy Tryptamine
7- Wilkinson	8- Dourish
9- Davies	10- Maloney
11- Perry	12- Gibson
13- Blessed	14- Tomlinson
15- Mann	16- Yates
17- Yamamoto	18- Hirano
19- Cassel	20- Jeltsch
21- Hoyer	22- Martin
23- Humphrey	24- Buhot
25- Riad	26- Emerit
27- Hamon	28- enthorhinal
29- Ramirez	30- Cenaruzabeitia
31- Lasheras	32- Del Rio



نشان داده‌اند که تحریک گیرنده‌های 5-HT<sub>1A</sub> به حافظه آسیب وارد می‌کند و نیز ممکن است انتقال عصبی 5-HT در برخی فرآیندهای یادگیری (استقرار حافظه و تنظیم آن) مورد نیاز باشد (اولورا-کورتس<sup>۲۱</sup>، باراجاز-پرز<sup>۲۲</sup>، مورالز-ویلاگران<sup>۲۳</sup> و گونزالز-بورگوز<sup>۲۴</sup>، ۲۰۰۱). به نظر می‌رسد سروتونین همراه با سایر سیستم‌های انتقال عصبی می‌تواند در فرآیندهای حافظه دخالت کند.

### سیستم گابائوتریک و شناخت

گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) مهمترین نوروترانسمیتر مهاری در مغز است. GABA از طریق گیرنده‌های مجزای فارماکولوژیک متعدد، شامل GABA<sub>A</sub>، GABA<sub>B</sub> و GABA<sub>C</sub> عمل می‌کند (هیل<sup>۲۵</sup> و بووری<sup>۲۶</sup>، ۱۹۸۱؛ ماتسوموتو<sup>۲۷</sup>، ۱۹۸۹؛ مالکانجیو<sup>۲۸</sup> و بووری، ۱۹۹۶).

بسیاری از شواهد نشان می‌دهد که استفاده از مواد گابائوتریک می‌تواند بر نگه‌داری حافظه و یادگیری تأثیر داشته باشد (کاستلانو<sup>۲۹</sup> و مک‌گاف، ۱۹۹۰؛ بریونی<sup>۳۰</sup>، ناگهارا<sup>۳۱</sup> و مک‌گاف، ۱۹۸۹؛ ناگاکاوا<sup>۳۲</sup>، ایشی‌باشی<sup>۳۳</sup>، یوشی<sup>۳۴</sup> و تاگاشیرا<sup>۳۵</sup>، ۱۹۹۵). به طور کلی آگونیست‌های گیرنده گابا به حافظه آسیب می‌رساند، در حالی که آنتاگونیست آن را تسهیل می‌کند (بریونی و مک‌گاف، ۱۹۸۸؛ کاستلانو، بریونی، ناگهارا و مک‌گاف، ۱۹۸۹؛ کاستلانو و مک‌گاف، ۱۹۸۹).

اشمیت<sup>۳۶</sup> و هایمکه<sup>۳۷</sup> (۲۰۰۲) اظهار کردند که تیاگابین<sup>۳۸</sup>، مهار

آلزایمر می‌شود (ریکاتورت<sup>۱</sup> و همکاران، ۱۹۹۳). گیرنده‌های 5-HT<sub>1A</sub> می‌توانند در کنش‌های متقابل کولینرژیک و سروتونرژیک نقش کلیدی داشته باشند و اهداف قابل حصول بالقوه درمان دارویی بیماری آلزایمر باشند (کیا<sup>۲</sup> و همکاران، ۱۹۹۶). شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد آگونیست‌های 5-HT<sub>1A</sub> یا 5-HT<sub>1C</sub> می‌توانند رویکرد جدیدی را در درمان اختلالات یادگیری ناشی از افزایش سن یا بیماری آلزایمر ایجاد کنند (هاروی، ۱۹۹۶). مسدود کردن گیرنده‌های 5-HT احتمالاً می‌تواند از طریق همراهی با فعالیت سایر ترانسمیترهای تحریکی، فقدان ورودی تحریکی کولینرژیک را در سلول‌های پیرامیدال جبران کند (کارلی<sup>۳</sup>، لوشی<sup>۴</sup> و سامانین<sup>۵</sup>، ۱۹۹۵a). تحریک گیرنده‌های 5-HT<sub>1B</sub> (بوهوت پاترا و نیایی<sup>۶</sup>، ۱۹۹۵) و 5-HT ناحیه CA<sub>1</sub> واقع در هیپوکامپ خلفی موش‌ها به تشخیص فضایی (و نه تشخیص بینایی) آنها آسیب می‌رساند (کارلی، لوشی، گاروفالو<sup>۷</sup> و سامانین، ۱۹۹۵b). برش فورنیکس بر حافظه یادگیری فرآیندهای تشخیص مقیاسی و بینایی در بوزینه آمریکایی تأثیر قابل توجهی گذاشت که این فقدان شناختی به کمک یک آنتاگونیست 5-HT<sub>1A</sub> بهبود یافت (هاردر<sup>۸</sup>، مک‌لین<sup>۹</sup>، آلدرد<sup>۱۰</sup>، درانسیس<sup>۱۱</sup> و رایدلی<sup>۱۲</sup>، ۱۹۹۶). ثابت شده است که سروتونین نقش مهمی در فرآیندهای شناختی دارد، زیرا رها شدن مقدار زیاد سروتونین (و نه کاهش آن)، به حافظه موش‌ها آسیب می‌رساند (ساتوچی<sup>۱۳</sup>، نات<sup>۱۴</sup> و هاروتونیان<sup>۱۵</sup>، ۱۹۹۶). استانکامپیانو<sup>۱۶</sup> و همکاران پیشنهاد کردند که استیل‌کولین هیپوکامپ ممکن است در فعالیت‌های شناختی و نیازمند دقت (شامل فرآیندهای انگیزشی) دخالت کند، در حالی که سروتونین ممکن است در فرآیندهای غیرشناختی (مثلاً کنترل رفتار حرکتی و تغذیه‌ای) دخیل باشد (استانکامپیانو، کوکو<sup>۱۷</sup>، کوچوسی<sup>۱۸</sup>، سارایس<sup>۱۹</sup> و فادا<sup>۲۰</sup>، ۱۹۹۹). از آنجا که انتقال عصبی سروتونین و استیل‌کولین در فرآیند حافظه فضایی به صورت تحریکی فعال می‌شود، این موضوع پیشنهاد می‌کند که این سیستم‌های انتقال دهنده عصبی، فعالیت‌های شناختی و رفتاری را تنظیم می‌کنند. نویسندگان پیشنهاد کرده‌اند که دژنراسیون توأم سیستم‌های استیل‌کولین و سروتونین با اختلالات رفتاری و شناختی (مانند بیماری آلزایمر) ارتباط دارند. با این حال، اکثر مطالعات

1- Ricaturte	2- Kia
3- Carli	4- Luschi
5- Samanin	6- Patra Naili
7- Garofalo	8- Harder
9- Maclean	10- Alder
11- Drancis	12- Ridley
13- Santucci	14- Knott
15- Haroutunian	16- Stancampiano
17- Cocco	18- Cugusi
19- Sarais	20- Fadda
21- Olvera-Cortes	22- Barjas - Perez
23- Morales-Villagran	24- Gonzalez-Burgos
25- Hill	26- Bowery
27- Matsumoto	28- Malcangio
29- Castellano	30- Brioni
31- Nagahara	32- Nakagawa
33- Ishibashi	34- Yoshii
35- Tagashira	36- Schmitt
37- Hiemke	38- tiagabine





۲۰۰۱). بسیاری از پژوهشگران، تعامل میان سیستم‌های کولینرژیک و گابائترژیک را در حافظه و یادگیری نشان داده‌اند (دکر<sup>۱</sup> و مک‌گاف، ۱۹۹۱؛ دودچنکو<sup>۲</sup> و سارتر<sup>۳</sup>، ۱۹۹۱؛ کونوپاکی<sup>۴</sup> و گولیوسکی<sup>۵</sup>، ۱۹۹۳؛ استاک من<sup>۶</sup> و والش، ۱۹۹۵؛ ناکاگاوا<sup>۷</sup>، ایشی‌باشی<sup>۸</sup>، یوشی<sup>۹</sup> و تاگاشی<sup>۱۰</sup>، ۱۹۹۵). هیپوکامپ، آمیگدال و سیتوم در تحکیم حافظه در تکالیف اجتنابی، به صورت موازی عمل می‌کنند. در آمیگدال، گیرنده‌های موسکارینی کولینرژیک حافظه را افزایش می‌دهند و گیرنده‌های GABA از تحکیم حافظه جلوگیری می‌کنند (ایزکیدرو و همکاران، ۱۹۹۲). هیپوکامپ- ناحیه‌الگو در مطالعه یادگیری و فرآیندهای حافظه (مارکام<sup>۱۱</sup> و سگال<sup>۱۲</sup>، ۱۹۹۰) - سیناپس‌های کولینرژیک فراوانی دارد که در کنترل مسهاری سیستم گابائترژیک هستند (ایزکیدرو و مدینا<sup>۱۳</sup>، ۱۹۹۱). تزریق داروهای گابائترژیک به هیپوکامپ پس از آموزش، به ذخیره حافظه در یادگیری اجتنابی غیرفعال موش‌ها صدمه می‌زند. مطالعات نشان داده‌اند که تحریک هر دو گیرنده GABA<sub>A</sub> و GABA<sub>B</sub> می‌تواند به ذخیره حافظه آسیب برساند (زرین دست، بخشا، رستمی و شفقی، ۲۰۰۲). آگونیست‌های هر دو گیرنده GABA<sub>A</sub> و GABA<sub>B</sub> به بهبود فراگیری حافظه به وسیله آنتی کولین استراز (نئوستیگمین) در موش صدمه زدن (زرین دست و همکاران، ۱۹۹۸b). در یک مطالعه، استفاده از تزریق داخل بطن مغزی آگونیست گیرنده GABA و آتاگونیست آن در موش‌ها بررسی و مشخص شد که آگونیست‌های گیرنده GABA<sub>B</sub>، به خودی خود حافظه را افزایش می‌دهند و حتی گیرنده‌های GABA<sub>B</sub> هم ممکن است در آسیب‌رسانی به حافظه بر اثر ایمنی پرامین دخالت داشته باشند.

کننده ناقل GABA، یادگیری فضایی را در موش‌هایی که در ماز<sup>۱</sup> موریس واتر قرار دارند، خراب می‌کند. نشان داده شده است که باکلوفن (آگونیست انتخابی گیرنده GABA<sub>B</sub>) به یادگیری فضایی موش‌ها آسیب می‌رساند (مک‌نامارا<sup>۲</sup> و اسکلتون<sup>۳</sup>، ۱۹۹۶). نقش گیرنده‌های GABA<sub>B</sub> در انتقال عصبی و تنظیم مهاری ممکن است با فرآیندهای یادگیری، ذخیره اطلاعات و حافظه ارتباط معنی‌داری داشته باشد. دست‌کاری فارماکولوژیک گیرنده‌های GABA<sub>B</sub> ممکن است انتقال نورونی و شکل‌پذیری سیناپسی را در هیپوکامپ مقتدرانه دگرگون کند (براکاتو<sup>۴</sup>، مات<sup>۵</sup>، لویس<sup>۶</sup> و شوارتزولدر<sup>۷</sup>، ۱۹۹۵). به علاوه براکاتو و همکاران اظهار کردند که مسدود کردن گیرنده GABA<sub>B</sub>، القای تقویت طولانی مدت<sup>۸</sup> (LTP) در ژيروس دنداندار<sup>۹</sup> را در محیط طبیعی<sup>۱۰</sup> سرکوب می‌کند. همچنین آنها این مسئله را مطرح کردند که فرآیند رفتاری به فعالیت گیرنده GABA<sub>B</sub> وابسته است. در حالی که مسدود کردن گیرنده GABA<sub>B</sub>، تغییری در میزان کارایی روی ماز رادیال نداشت، در فراگیری حافظه فضایی در ماز واتر نقص مشاهده شد. پژوهشگران مطرح کردند که در ژيروس دنداندار گیرنده‌های GABA<sub>B</sub> در القای LTP اهمیت دارند. به علاوه، آنها پیشنهاد کردند که GABA<sub>B</sub> ممکن است در فعالیت‌های یادگیری فضایی نقش حساسی داشته باشد؛ از جمله در مواردی که استرس، کارایی آنها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. محل ذخیره اطلاعات در فرآیند یادگیری نقش‌پذیری، مغز پیشین یا هیپراستریاتوم میانی و مدیال در جوجه خانگی است (مک‌کابه<sup>۱۱</sup>، هورن<sup>۱۲</sup> و کندریک<sup>۱۳</sup>، ۲۰۰۱). اظهار داشتند که شکل‌پذیری نورون‌های گابائترژیک این ناحیه در مکانیسم‌های یادگیری و حافظه دخالت می‌کند و تورین<sup>۱۴</sup> هم به این مکانیسم‌ها وابسته است مک‌کابه و دیگران (۲۰۰۱).

شواهد نشان می‌دهد که گابای آندوزن از طریق گیرنده‌های GABA<sub>A</sub> سبتال و به میزان کمتر از طریق گیرنده‌های GABA<sub>B</sub> در دیواره مدیال و هیپوکامپ موجب مهار تونیک آزادسازی استیل کولین در هیپوکامپ و نترال می‌شود (مور و دی بوئر<sup>۱۵</sup> و وسترنیک<sup>۱۶</sup>، ۱۹۹۸). علاوه بر این فعالیت زیاد گیرنده‌های جداری GABA ممکن است از طریق تنظیم منفی<sup>۱۷</sup> مقدار استیل کولین ناحیه هیپوکامپ، به حافظه آسیب بزند (دگروت<sup>۱۸</sup> و پرنست<sup>۱۹</sup>،

1- maze	2- McNamara
3- Skelton	4- Brucato
5- Mott	6- Lewis
7- Swartzwelder	8- long term potentiation
9- dentate gyrus	10- in vivo
11- McCabe	12- Horn
13- Kendrick	14- taurine
15- De Boer	16- Westerink
17- down regulation	18- Degroot
19- Parent	20- Decker
21- Dudchenko	19- Sarter
23- Konopaki	24- Golebiewski
25- Stackman	26- Nakagawa
27- Ishibashi	28- Yoshii
29- Tagashia	30- Markam
31- Segal	32- Medina



بخشند. اثر GABA را می‌توان از طریق تعامل با رهاسازی استیل کولین یا تعامل با گیرنده‌های موسکارینی توضیح داد. آمیگدال ممکن است مکان مهمی برای پاسخ GABA باشد. با این حال، برای روشن ساختن نقش GABA در مکان‌های مربوط به حافظه به مطالعات بیشتری نیاز است.

سایر پژوهشگران همچنین نشان داده‌اند که آنتاگونیست‌های انتخابی گیرنده‌های GABA<sub>B</sub> می‌توانند در الگوهای متعدد یادگیری به بهبود شناخت منجر شوند (کتووا و باوری، ۱۹۹۸). نتیجه این که هر دو گیرنده GABA<sub>A</sub> و GABA<sub>B</sub> ممکن است به فرآیندهای حافظه آسیب وارد کنند، در حالی که آنتاگونیست‌های گیرنده GABA<sub>B</sub> ممکن است حافظه را بهبود

### منابع

- Abe, K., Inokawa, M., Kashiwagi, A., & Yamagihara, T. (1998). Amnesia after a discrete basal forebrain lesion. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 65, 126-130.
- Ayyagari, V., Harrell, L.E., & Parsons, D.S. (1991). Interaction of neurotransmitter systems in the hippocampus: A study of behavioral effects of hippocampus systematic ingrowth. *Journal of Neuroscience*, 11, 2848-2854.
- Balfour, D.J. (1982). The effects of nicotine on brain neurotransmitter systems. *Pharmacology and Therapeutics*, 16, 269-282.
- Beatty, W.W., Butters, N., & Janowsky, D. (1986). Memory failure after scopolamine treatment: Implications for cholinergic hypothesis of dementia. *Behavioural Neurology and Biology*, 45, 196-211.
- Bernabeun, R., Bevilacqua, L., Ardenghi, P., Bromberg, E., Schmitz, P., Bianchin, M., Izquierdo, I., & Medina, J.H. (1997). Involvement of hippocampal cAMP/cAMP-dependent protein kinase signaling pathways in a late memory consolidation phase of aversively motivated learning in rats. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94, 7041-7046, 1997.
- Bijak, M., & Smialowski, A. (1989). Serotonin receptor blocking effect of SCH 23390. *Neuropharmacology*, 23, 1395-401, 1989.
- Bischoff, S., Heinrich, M., Sonntag, J.M., & Krauss J. (1986). The D-1 dopamine receptor antagonist SCH 23390 also interacts potently with brain serotonin (5-HT<sub>2</sub>) receptors. *European Journal of Pharmacology*, 129, 367-70.
- Bracs, P.U., Gregory, P., & Jackson, D.M. (1980). Passive avoidance in rats: Disruption by dopamine applied to the nucleus accumbens. *Psychopharmacology*, 83, 70-75.
- Brioni, J.D., Nagahara, A.H., & McGaugh, J.L. (1989). Involvement of the amygdala GABAergic system in the modulation of memory storage. *Brain Research*, 487, 105-112.
- Brucato, F.H., Mott, D.D., Lewis, D.V., & Swartzwelder, H.S. (1995). GABA<sub>B</sub> receptors modulate synaptically-evoked responses in the rat dentate gyrus, in vivo. *Brain Research*, 677, 326-332.
- Buhot, M.C. (1997). Serotonin receptors in cognitive behaviors. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 243-254.
- Buhot, M.C., Patra, S.K., & Naili, S. (1995). Spatial memory deficits following stimulation of hippocampal 5-HT<sub>1B</sub> receptors in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 285, 221-228.
- Bymaster, F.P., Heath, I., Hendrix, J.C., & Shannon, H.E. (1993). Coparative behavioral and neurochemical activities of cholinergic antagonists in rats. *Journal of Pharmacol. Experimentellen Therapie*, 267, 16-24.
- Carli, M., Luschi, R., & Samanin, R. (1995a). (S)-WAY 100135, a 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonist, prevents the impairment of spatial learning caused by intrahippocampal scopolamine. *European Journal of Pharmacology*, 283, 133-139.
- Carli, M., Luschi, R., Garofalo, P., & Samanin, R. (1995b). 8-OH-DPAT impairs spatial but not visual learning in a water maze by stimulating 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the hippocampus. *Behavioral Brain Research*, 67, 67-74.
- Cassel, J.C., & Jeltsch, H. (1995). Serotonergic modulation of cholinergic function in the central nervous system: Cognitive implications. *Neuroscience*, 69, 1-41.
- Castellano, C., & McGaugh, G.H. (1989). Retention enhancement with post-training picrotoxin: Lack of state dependency. *Behavioral and Neural Biology*, 51, 165-164.
- Castellano, C., & McGaugh, G.H. (1990). Effects of post-training bicuculline and muscimol on retention: Lack of state dependency. *Behavioral and Neural Biology*, 54, 156-164.
- Chen, M.F., Chiu, T.H., & Lee, E.H.Y. (1992). Noradrenergic mediation of the memory-enhancing effect of corticotropin-releasing factor in the locus coeruleus of rats. *Psychopharmacology*, 17, 113-124.
- Chiou, C.Y., Long, J.P., Potrepka, R., & Spratt, J.L. (1970). The ability of various nicotinic agents to release acetylcholine from synaptic vesicles. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et the Therapie*, 187, 88-96.
- Chrobak, J.J., Hanin, I., Schmechel, D.E., & Walsb, T.J. (1988). AF64 A-induced working memory impairment behavioral



- neurochemical and histological correlates. *Brain Research*, 463, 107-117.
- Clarke, P.B. (1990). Dopaminergic mechanisms in the locomotor stimulant effects of nicotine. *Biochemistry and Pharmacology*, 40, 1427-1432.
- Coyle, J.T., Price, D.L., & Delong, M.R. (1983). Alzheimer's disease: A disorder of cortical cholinergic innervation. *Science*, 219, 1184-1190, 1983.
- Damasio, A.R., Graff-Radford, N.R., Eslinger, P.J., Damasio, H., & Kassel, N. (1985). Amnesia following bilateral forebrain lesions. *Archives of Neurology*, 42, 263-271.
- Davies, P., & Maloney, A.J. (1976). Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet II*, 1043.
- 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.
- Degroot, A., & Parent, M.B. (2001). Infusion of physostigmine into the hippocampus or the entorhinal cortex attenuate avoidance retention deficits produced by intra-septal infusions of the GABA agonist muscimol. *Brain Research*, 920, 10-18.
- Di Chiara, G., Porceddu, M.L., Vargiu, L., Argiolas, A., & Gessa, G.L. (1976). Evidence for dopamine receptors mediating sedation in the mouse brain. *Nature*, 264, 564-567.
- Diamond, B.J., DeLuca, J., & Kelley, S.M. (1997). Memory and executive functions in amnesic and non-amnesic patients with aneurysms of the anterior communicating artery. *Brain*, 120, 1015-1025.
- Dringenberg, H.C. (2000). Alzheimer's disease: More than a 'cholinergic disorder' - evidence that cholinergic=monoaminergic interactions contribute to EEG slowing and dementia. *Behavioral Brain Research*, 115, 235-249.
- Dudchenko, P., & Sarter, M. (1991). GABAergic control of basal forebrain cholinergic neurons and memory. *Behavioral Brain Research*, 42, 33-41.
- Dunnett, S.B., & Fibiger, H.C. (1993). Role of forebrain cholinergic systems in learning and memory relevance to the cognitive deficits of aging and Alzheimer's dementia. In A.C. Cuello (Eds.), *Cholinergic function and dysfunction* (pp.413-420). Program Brain Research, 98, Amsterdam: Elsevier.
- Dunnett, S.B., Everitt, B.J., & Robbins, T.W. (1991). The basal forebrain-cortical cholinergic system: Interpreting the functional consequences of excitotoxic lesions. *Trends Neuroscience*, 14, 494-501.
- Dunnett, S.B., Toniolo, G., Fine, A., Ryan, C.N., Björklund, A., & Iversen, S.D. (1985). Transplantation of embryonic ventral forebrain neurons to the nucleus basalis magnocellularis-II. Sensorimotor and learning impairments. *Neuroscience*, 16, 787-797.
- Eagger, S.A., Levy, R., & Sahakian, B.J. (1991). Tacrine in Alzheimer's disease. *Lancet*, 337, 989-992.
- El-Ghundi, M., Fletcher, P.J., Drago, J., Silbey, D.R., O'Dowd, B.F., & George, S.R. (1999). Spatial learning deficit in dopamine D1 receptor Knockout mice. *European Journal of Pharmacology*, 383, 95-106.
- El-Ghundi, M., Fletcher, P.J., Drago, J., Silbey, D.R., O'Dowd, B.F., & George, S.R. (1999). Spatial learning deficit in dopamine D1 receptor Knockout mice. *European Journal of Pharmacology*, 383, 95-106.
- Fibiger, H.C. (1991). Cholinergic mechanisms in learning, memory and dementia: A review of evidence. *Trends of Neuroscience*, 14, 220-223.
- Freo, U., Pizzolato, G., Dam, M., Ori, C., & Battistin, L. (2002). Art review of cognitive and functional neuroimaging studies of cholinergic drugs: Implications for therapeutic potentials. *Journal of Neural Transplantation*, 109, 857-870.
- Friedman, P.I., Adler, D.N., & Davis, K.L. (1999). The role of norepinephrine in the pathophysiology of cognitive disorders: Potential applications to the treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia and Alzheimer's disease. *Biological Psychiatric*, 46, 1243-1252.
- Gallagher, M., Nagahara, A.H., & Burwell, R.D. (1995). Cognition and hippocampal systems in aging: Animal models. In J.L. McGaugh N. Weinberger & G. Lynch (Eds.), *In brain and memory; Modulation and mediation of neuroplasticity* (pp. 103-126). New York: Oxford University Press, 103-126, 1995.
- Getova, D., & Bowery, N.G. (1998). The modulatory effects of high affinity GABA<sub>B</sub> receptor antagonists in an active avoidance learning paradigm in rats. *Psychopharmacology*, 137, 369-373.
- Gilliam, D.M., & Schlessinger, K. (1985). Nicotine-produced relearning deficit in C57BL/6J and DBA/2J mice. *Psychopharmacology*, 86, 291-295.
- Gingrich, J.A., & Caron, M.G. (1993). Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annual Review of Neuroscience*, 16, 299-321.
- Gold, P.E., & Zornetzer, S.F. (1983). The mnemon and its juices: Neuromodulation of memory processes. *Behavioral Neurology and Biology*, 38, 151-189.
- Goldman-Pakic, P.S., Lidow, M.S., & Gallager, D.W. (1990). Overlap of dopaminergic, adrenergic and serotonergic receptors and complementarity of their subtypes in primate prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 10, 2125-2138.
- Gotti, C., Fornasari, D., & Clementi, F. (1997). Human neuronal nicotinic receptors. *Progress in Neurobiology*, 53, 199-237.
- Gozzani, J.L., & Izquierdo, I. (1976). Possible peripheral adrenergic and central dopaminergic influences in memory consolidation. *Psychopharmacology*, 49, 109-111.



- Grecksch, G., & Matties, H. (1981). The role of dopaminergic mechanisms in the rat hippocampus for the consolidation in a brightness discrimination. *Psychopharmacology*, 75, 165-168.
- Haapalinna, A., Sirviö, J., MacDonald, E., Virtanen, R., & Heinonen, E. (2000). The effects of a specific  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonist, atipamezole, on cognitive performance and brain neurochemistry in aged Fisher 344 rats. *European Journal of Pharmacology*, 387, 141-150.
- Haratounian, V., Barnes, E., & Davis, K.L. (1985). Cholinergic modulation of memory in rats. *Psychopharmacology*, 87, 266-271.
- Harder, J.A., Maclean, C.J., Alder, J.T., Drancis, P.T., & Ridley, R.M. (1996). The 5-HT<sub>1A</sub> antagonist, WAY 100635 ameliorates the cognitive impairment induced by fornix transection in the marmoset. *Psychopharmacology*, 127, 245-254.
- Harvey, J.A. (1996). Serotonergic regulation of associative learning. *Behavioral Brain Research*, 73, 47-50.
- Hersi, A., Rowe, W., Gaudreau, P., & Quirion, R. (1995). Dopamine D1 receptor ligands modulate cognitive and hippocampal acetylcholine release in memory-impaired aged rats. *Neuroscience*, 69, 1067-1074.
- Hicks, P.E., Schoemaker, H., & Langer, S.Z. (1984). 5HT-receptor antagonist properties of SCH 23390 in vascular smooth muscle and brain. *European Journal of Pharmacology*, 105, 339-342.
- Hill, D.R., & Bowery, N.G. (1981). 3H-baclofen and 3H-GABA bind to bicuculline-insensitive GABA<sub>B</sub> sites in rat brain. *Nature*, 290, 149-152.
- Hitchcott, P.K., Bonardi, C.M.T., & Phillips, G.D. (1997). Enhanced stimulus-reward learning by intra-amygdala administration of a D3 dopamine receptor agonist. *Psychopharmacology*, 133, 240-248.
- Hoyer, D., Clarke, D.E., Fozard, J.R., Hartig, P.R., Martin, G.R., Mylecharane, E.J., Saxena, P.R., & Humphrey, P.P.A. (1994). VII. International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacology Review*, 46, 157-203.
- Hyttel J. (1984). Functional evidence for selective dopamine D-1 receptor blockade by SCH 23390. *Neuropharmacology*, 23, 1395-401.
- Ichihara, K., Nabeshima, T., & Kameyama, T. (1988). Effects of haloperidol, sulpiride and SCH 23390 on passive avoidance learning in mice. *European Journal of Pharmacology*, 151, 435-442.
- Introini-Collison, I.B., Saghafi, D., Novack, G.D., & McGaugh, G.L. (1992). Memory-enhancing effects of post-training dipivefrin and epinephrine: Involvement of peripheral and central adrenergic receptors. *Brain Research*, 572, 81-86.
- Izquierdo, I., Da Cunha, C., Rosat, R., Jerusalinsky, D., Ferreira, M.B.C., & Medina, J.H. (1992). Neurotransmitter receptors involved in post-training memory processing by the amygdala, medial septum, and hippocampus of the rat. *Behavioral Neural Biology*, 58, 16-26.
- Izquierdo, I., & Medina, J.H. (1991). GABA<sub>A</sub> receptors modulation of memory: The role of endogenous benzodiazepines. *Trends Pharmacological Science*, 12, 260-265.
- Izquierdo, I., Medina, J.H., Izquierdo, L.A., Barros, D.M., de Souza, M.M., & Mello e Souza, T. (1998). Short- and long-term memory are differentially regulated by monoaminergic systems in the rat brain. *Neurobiology of Learning and Memory*, 69, 219-224.
- Jackson, D.M., Ross, S.B., & Hashizume, M. (1988). Dopamine-mediated behaviours produced in naive mice by bromocriptine plus SKF 38393. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 40, 221-223.
- Jarrard, L.E., Okaichi, H., Steward, O., & Goldschmidt, R.B. (1984). On the role of hippocampal connections in the performance of place cue tasks: Comparisons with damage to hippocampus. *Behavioral Neuroscience*, 98, 946-954.
- Jay, T.M. (2003). Dopamine: A potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Progress in Neurobiology*, 69, 375-390.
- Jones, G.M.M., Sahakian, B.J., Levy, R., Warburton, D.M., & Gray, J.A. (1992). Effects of acute subcutaneous nicotine on attention, information processing and short-term memory in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology*, 108, 485-494.
- Kebabian, J.W., & Calne, D.B. (1979). Multiple receptors for dopamine. *Nature*, 277, 93-96.
- Kia, H.K., Brisorgueil, M.J., Daval, G., Langlois, X., Hamon, M., & Vergé, D. (1996). Serotonin<sub>1A</sub> receptors are expressed by a subpopulation of cholinergic neurons in the rat medial septum and diagonal band of Broca-A double immunocytochemical study. *Neuroscience*, 74, 143-154.
- Konopaki, J., & Golebiewski, H. (1993). Tbeta-like activity in hippocampal formation slices: Cholinergic-GABAergic interaction. *Neuroreport*, 4, 963-966.
- Kopelman, M.D. (1986). The cholinergic neurotransmitter system in human memory and dementia: A review. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 38, 535-573.
- Liang, K.C., & McGaugh, J.X. (1990). Involvement of amygdala pathway in the influences of post-training intra-amygdala norepinephrine and peripheral epinephrine on memory storage. *Brain Research*, 508, 225-233.
- Mann, D.M.A., & Yates, P.O. (1983). Serotonin nerve cells in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 46, 96-98.
- Markam, H., & Segal, M. (1990). Long-lasting facilitation of excitatory postsynaptic potentials in the rat hippocampus by acetylcholine. *Journal of Physiology*, 427, 381-393.



- Markowska, A.L., Olton, D.S., & Givens, B. (1995). Cholinergic manipulations in the medial septal area: Age-related effects on the working memory and hippocampal electrophysiology. *Journal of Neuroscience*, 15, 2063-2073.
- Martin, B.R., Onaivi, E.S., & Martin, T.J. (1989). What is the nature of mecamylamine's antagonism of the central effects of nicotine. *Biochemistry and Pharmacology*, 38, 3391-3397.
- Martin, G.R., & Humphrey, P.P.A. (1994). Receptors for 5-hydroxytryptamine: Current perspectives on classification and nomenclature. *Neuropharmacology*, 33, 261-273.
- Matsumoto, R.R. (1989). GABA receptors: Are cellular differences reflected in function? *Brain Research Review*, 14, 203-225.
- Mccabe, B.J., Horn, G., & Kendrick, K.M. (2001). GABA, taurine and learning: Release of amino acids from slices of chick brain following filial imprinting. *Neuroscience*, 105, 317-324.
- McGaugh, J.L. (1988). Modulation of memory storage processes. In Salomon P.R. Goethals, P.R.G.R. Kelley & C.M. Stephenes (Eds.), *Perspectives of memory research* (pp.33-64). New York.
- McNamara, R.K. and Skelton, R.W., Baclofen, a selective GABA<sub>B</sub> receptor agonist, dose-dependently impairs spatial learning in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 53, 303-308, 1996.
- Mesulam, M.M., & Geula, C. (1988). Nucleus basalis and cortical cholinergic innervation in the human brain: Observation based on the distribution of AchE and ChAT. *The Journal of Comparative Neurology*, 275, 216-240.
- Mesulam, M.M., Geula, C., Botwell, M.A., & Hersch, I. (1989). Human reticular formation; Cholinergic neurons of the pedunculopontine and lateral tegmental nuclei and some cytochemical comparison to forbrain cholinergic neurons. *The Journal of Comparative Neurology*, 281, 611-633.
- Mongeau, R., Blier, P., & de Montigny, C. (1997). The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Research Review*, 23, 145-195.
- Moor, E., DeBoer, P., & Westerink, B.H.C. (1998). GABA receptors and benzodiazepine binding sites modulate hippocampal acetylcholine release in vivo. *European Journal of Pharmacology*, 359, 119-126.
- Muir, J.C. (1997). Acetylcholine, Aging, and Alzheimer's Disease. *Pharmacology, Biochemistry and Behavioral*, 56, 687-696.
- Nail-Boucherie, K., Dourmap, N., Jaffard, R., & Costentin, J. (1998). The specific dopamine uptake inhibitor GBR 12783 improves learning of inhibitory avoidance and increases hippocampal acetylcholine release. *Cognitive Brain Research*, 7, 203-205.
- Nakagawa, Y., Ishibashi, Y., Yoshii, T., & Tagashira, E. (1995). Involvement of cholinergic systems in the deficit of place learning in morris water maze task induced by baclofen in rats. *Brain Research*, 683, 209-214.
- Olvera-Cortés, E., Barajas-Pérez, M., Morales-Villagrán, A., & González-Burgos, I. (2001). Central serotonin depletion induces egocentric learning improvement in developing rats. *Neuroscience Letters*, 313, 29-32.
- Pakard, M.G., & White, N.M. (1989). Memory facilitation produced by dopamine agonists: Role of receptor subtypes and mnemonic requirements. *Pharmacology, Biochemistry and Behavioral*, 33, 511-518.
- Pakard, M.G., & White, N.M. (1989). Memory facilitation produced by dopamine agonists: Role of receptor subtypes and mnemonic requirements. *Pharmacology, Biochemistry and Behavioral*. 33, 511-518.
- Peeke S.C., & Peeke H.V. (1984). Attention, memory, and cigarette smoking. *Psychopharmacology*, 84, 205-216, 1984.
- Perry, E.K., Gibson, P.H., Blessed, G., Perry, R.H., & Tomlinson, B.E. (1977). Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 34, 247-265.
- Procter, A.W., Lowe, S., Palmer, A.M., Francis, P.T., Esiri, M.M., Stratmann, G.C., Najlerahim, A., Patel, A.J., Hunt, A., & Bowen, D.M. (1988). Topographical distribution of neurochemical changes in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 84, 125-140.
- Quartermain, D., Judge, M.E. and Leo, P., Attenuation of forgetting by pharmacological stimulation of aminergic neurotransmitter systems. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 30, 77-81, 1988.
- Quirarte, G.L., Roozendaal, B., & McGaugh, J.L. (1997). Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94, 14048-14053.
- Ramirez, M.J., Cenarruzabeitia, E., Lasheras, B., & Del Rio, J. (1996). Involvement of GABA systems in acetylcholine release induced by 5-HT<sub>3</sub> receptor blockade in slices from rat entorhinal cortex. *Brain Research*, 712, 274-280.
- Rapp, P.R., & Amaral, D.G. (1992). Individual differences in the behavioral and neurological consequences of normal aging. *Trends Neuroscience*, 16, 104-110.
- Riad, M., Emerit, M.B., & Hamon, M. (1994). Neurotrophic effects of ipsapirone and other 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists on septal cholinergic neurons in culture. *Developmental Brain Research*, 82, 245-258.
- Ricaturte, G.A., Markowska, A.L., Wenk, G.L., Hatzidimitriou, G., Wlos, J., & Olton, D.S. (1993). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine, serotonin and memory. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapie*, 266, 1097-1105.



- Samini, M., Shayegan, Y., & Zarrindast, M.R., Nicotine-induced purposeless chewing in rats: Possible dopamine receptor mediation. *Journal of Psychopharmacology*, 9, 16-19.
- 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.
- Santucci, A.C., Knott, P.J. & Haroutunian, V. (1996). Excessive serotonin release, not depletion, leads to memory impairments in rats. *European Journal of Pharmacology*, 295, 7-17.
- Sara, S.J. (1979). Haloperidol facilitates memory retrieval in the rat. *Psychopharmacology*, 89, 307-310.
- Schmitt, U., & Hiemke, C. (2002). Tiagabine, a  $\gamma$ -amino-butyric acid transporter inhibitor impairs spatial learning of rats in the Morris water-maze. *Behavioral Brain Research*, 133, 391-394.
- Schwartz, J.C., Giros, B., Martres, M.P., & Sokoloff, P. (1992). The dopamine receptor family: Molecular biology and pharmacology. *Seminars in Neurosciences*, 4, 99-108.
- Seeman, P. (1980). Brain dopamine receptors. *Pharmacological Review*, 32, 229-313.
- Seeman, P., & Van Tol, H.H.M. (1994). Dopamine-receptor pharmacology. *Trends of Pharmacology Science*, 15, 264-270.
- Sirviö, J., & MacDonald, E. (1999). Central  $\alpha_1$ -adrenoceptors: Their role in the modulation of attention and memory formation. *Pharmacology and Therapeutics*, 83, 51-63.
- Snyder, S.H. (1992). Nitric oxide and neurons. *Current Opinion Neurobiology*, 2, 323-327.
- Sokoloff, P., Giros, B., Martres, M.P., Bouthenet, M.L., & Schwartz, J.C., Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature*, 347, 146-151.
- Stackman, R.W., & Walsh, T.J. (1995). Distinct profile of working memory errors following acute or chronic disruption of the cholinergic septohippocampal pathway. *Neurobiology of Learning and Memory*, 64, 226-236.
- Stackman, R.W., & Walsh, T.J. (1995). Distinct profile of working memory errors following acute or chronic disruption of the cholinergic septohippocampal pathway. *Neurobiological Learning Memory*, 64, 226-236.
- Stancampiano, R., Cocco, S., Cugusi, C., Sarais, L., & Fadda, F. (1999). Serotonin and acetylcholine release response in the rat hippocampus during a spatial memory task. *Neuroscience*, 89, 1135-1143.
- Steele, T.D., Hodges, D.B.-Jr., Levesque, T.R., Locke, K.W., & Sandage, B.W.-Jr. (1996). The D1 agonist dihydrexidine releases acetylcholine and improves cognition in rats. *Annual New York Academy of Science*, 777, 427-430.
- Stoof, J.C., & Keibarian, J.W. (1984). Two dopamine receptors: Biochemistry, physiology and pharmacology. *Life Science*, 35, 2281-2296.
- Terry, A.V., Buccafusco, J.J., & Jackson, W.J. (1993). Scopolamine reversal of nicotine enhanced delayed matching-to-sample performance in mokeys. *Pharmacology, Biochemistry and Behavioral*, 45, 925-929.
- Watabe, A.M., Zaki, P.A., & O'Dell, T.J. (2000). Coactivation of beta-adrenergic and cholinergic receptors enhances the induction of long-term potentiation and synergistically activates mitogen-activated protein kinase in the hippocampal CA1 region. *Journal of Neuroscience*, 20, 5924-5931.
- Wilkerson, A., & Levin, E.D. (1999). Ventral hippocampal dopamine D1 and D2 systems and spatial working memory in rats. *Neuroscience*, 89, 743-749.
- Wilkinson, L.O., & Dourish, C.T. (1991). Serotonin and animal behavior. In Peroutka, S. (Ed.), *Serotonin receptor subtypes, basic and clinical aspects* (pp. 147-210). New York: Wiley & Sons.
- Yamamoto, T. and Hirano, A., Nucleus raphe dorsalis in Alzheimer's disease: Neurofibrillary tangles and loss of large neurons. *Annual Neurology*, 17, 573-577, 1985.
- Zarrindast, M.R., Babaei-Nami, A., & Farzin, D. (1996a). Nicotine potentiates morphine antinociception: A possible cholinergic mechanism. *European Neuropsychopharmacology*, 6, 127-133.
- Zarrindast, M.R., Bakhsha, A., Rostami, P., & Shafaghi, B. (2002a). Effects of intrahippocampal injection of GABAergic drugs on memory retention of passive avoidance learning in rats. *Journal of Psychopharmacology*, 16, 313-319.
- Zarrindast, M.R., Bakhsha, A., Rostami, P., & Shafaghi, B. (2002b). Effects of intrahippocampal injection of GABAergic drugs on memory retention of passive avoidance learning in rats. *Journal of Psychopharmacology*, 16, 313-319.
- Zarrindast, M.R., Barghi-Lashkari, S., & Shafizadeh, M. (2001). The possible cross-tolerance between morphine- and nicotine-induced hypothermia in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavioral*, 68, 283-289.
- Zarrindast, M.R., Eidi, M., Eidi, A., & Oryan, Sh. (2002c). 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., & Farzin, D. (1996). Nicotine attenuates naloxone-induced jumping behaviour in morphine-dependent mice. *European Journal of Pharmacology*, 298, 1-6.
- Zarrindast, M.R., Ghiasvand, M., Homayoun, H., Rostami, P., Shafaghi, B., & Khavandgar, S. (2003). Adrenoceptor mechanisms underlying imipramine-induced memory deficits in rats. *Journal of Psychopharmacology*, 17, 83-88.
- Zarrindast, M.R., Haeri-Zadeh, F., Zarghi, A., & Lahiji, P. (1998a). Nicotine potentiates sulpiride-induced catalepsy in mice. *Journal of Psychopharmacology*, 12, 279-282.



- Zarrindast, M.R., Hajian-Heydari, A., & Hoseini-Nia, T. (1992). Characterization of dopamine receptors involved in apomorphine-induced pecking in pigeons. *General Pharmacology*, 23, 427-430.
- Zarrindast, M.R., Homayoun, H., Babaie, A., Etmnani, A., & Gharib, B. (2000a). Involvement of adrenergic and cholinergic system in nicotine-induced anxiogenesis in mice. *European journal of Pharmacology*, 407, 145-158.
- Zarrindast, M.R., Jamali-Raeufy, N., & Shafaghi, B. (1995). Effects of high doses of theophylline on memory acquisition. *Psychopharmacology*, 122, 307-311.
- Zarrindast, M.R., Khodjastefar, E., Oryan, Sh., & Torkaman-Boutorabi, A. (2001b). Baclofen-impairment of memory retention in rats: possible interaction with adrenoceptor mechanisms. *European Journal of Pharmacology*, 411, 283-288.
- Zarrindast, M.R., Lahiji, P., Shafaghi, B., & Sadegh, M. (1998b). Effects of GABAergic drugs on physostigmine-induced improvement in memory acquisition of passive avoidance learning in mice. *General Pharmacology*, 31, 81-86.
- Zarrindast, M.R., Modares, & Rezvani-pour, M. (2000b). Effect of nicotine on sniffing induced by dopaminergic receptor stimulation. *European Neuropsychopharmacology*, 10, 397-400.
- Zarrindast, M.R., Pazouki, M., & Nassiri-Rad, Sh. (1997). Involvement of cholinergic and opioid receptor mechanisms in nicotine-induced antinociception. *Pharmacology and Toxicology*, 81, 209-213.
- Zarrindast, M.R., Sadegh, M., & Shafaghi, B. (1996b). Effects of nicotine on memory retrieval in mice. *European Journal of Pharmacology*, 295, 1-6.
- Zarrindast, M.R., Sedaghati, F., & Borzouyeh, M. (1998c). Nicotine-induced grooming: A possible dopaminergic and/or cholinergic mechanism. *Journal of Psychopharmacology*, 12, 407-411.
- Zarrindast, M.R., Shekarchi, M., & Rezayat, M. (1999). Effect of nicotine on apomorphine-induced licking behaviour in rats. *European Neuropsychopharmacology*, 9, 235-238.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی  
پرتال جامع علوم انسانی