مکانیسم(های) آدرنوسپتوری در اختلال حافظه ناشی از ایمی‌پرامین در موش‌های صحرایی نَر

مریم غیاثوند
دانشگاه تربیت معلم تهران
دکتر پروین رستمی[1]
دانشگاه تربیت معلم تهران
دکتر محمدرضا زرین‌دست[2]
دانشگاه علوم پزشکی تهران

در این مطالعه، درباره اثرات تزریق درون هیپوکامپی عوامل آدرنوسپتوری، روی اختلال حافظه ناشی از ایمی‌پرامین در موش‌های صحرایی (rat) تحقیق شده است. ایمی‌پرامین (۸-۲ μ g/rat)، تأخیرهای به خاطرآوری (memory retention latencies) را در تمرین اجتنابی غیر فعال(passive avoidance) کاهش داد. تزریق فنیل‌افرین (۰/۰۵ μ g/rat) که یک آگونیست α_1 آدرنوسپتور است و پرازوسین (۰/۵ μ g/rat) که یک آنتاگونیست α_1 آدرنوسپتور است، اثرات ایمی پرامین را تغییر نداد. مقادیر پایین فنیل‌افرین (۰/۰۱۵، ۰/۰۰۵ μ g/rat)، بر خلاف مقادیر بالاتر دارو (۰/۰۲۵، ۰/۰۵ μ g/rat)، به خاطرآوری را کاهش داد. پیش تیمار با پرازوسین (۰/۵، ۱ μ g/rat)، اثر فنیل‌افرین را تغییر نداد، در حالی که پرازوسین به تنهایی، تأخیرهای به خاطرآوری را کاهش داد.

یوهمبین (۰/۵، ۱ μ g/rat)، یک آنتاگونیست α_2 آدرنوسپتور، اختلال حافظه یا پاسخ رفتاری ناشی از ایمی‌پرامین را کاهش داد، در حالی که آگونیست α_2 - آدرنوسپتور، کلونیدین (۰/۰۸ μ g/rat)، اثر دارو را تغیر نداد. کلونیدین به تنهایی (۰/۳ μ g/rat، ۰/۱۵)، تأخیرهای به خاطرآوری را کاهش، اما یوهمبین (۱، ۲ μ g/rat)، آن را افزایش داد. پیش تیمار با یوهمبین، اثر کلونیدین را کاهش داد. نتیجه گرفته می‌شود که مکانیسم(های) α_2 آدرنوسپتوری، احتمالاً در اختلال حافظهٔ ناشی از ایمی‌پرامین، نقش دارند.

مقدمه

سیستم نورآدرنرژیک، فرآیندهای حافظه را تحت تأثیر قرار می‌دهد (چن و همکاران، ۱۹۹۲). نقش نوراپی‌نفرین مغز در فرایندهای حافظه، عموماً از طریق تزریق درون‌سنجی و پس از آموزش نوروترانسمیتری (نظیر رزرپین) سنجیده شده است (گلد و زورنتزر، ۱۹۸۳؛ اینتروئینی-کولیسون و همکاران، ۱۹۹۲).

شواهد متعددی وجود دارد مبنی بر اینکه چندین سیستم تعدیل کننده عصبی موجود در آمیگدال در تنظیم ذخیرهٔ حافظه با سیستم نورآدرنرژیک تداخل دارند (اینتروئینی-کولیسون و مک‌گاف، ۱۹۸۶؛ اینتروئینی-کولیسون و همکاران، ۱۹۹۲؛ لنگ و همکاران، ۱۹۸۶). داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای که از سالها پیش در درمان افسردگی استفاده می‌شوند، عمل بازشناسی (recognition) را در انسان متأثر می‌سازند. عمل اصلی آنها، توقف جذب مجدد مونوآمین‌های ۵ ـ هیدروکسی تریپتامین و یا

[1] مدیر گروه زیست‌شناسی
[2] استاد گروه فارماکولوژی

نوراپی‌نفرین است که بدین وسیله میزان غلظت سیناپسی این نوروترانسمیترها را افزایش می‌دهند (ریچلسون و پفنینگ، ۱۹۸٤).

همچنین شواهدی وجود دارد دال بر اینکه عصب‌دهی نورآدرنرژیک هیپوکامپ و احتمالاً قشر مغز به عمل ضدافسردگی داروهای شبه ایمی‌پرامین، حساس است (سوبرین و همکاران، ۱۹۸۷). همچنین نشان داده شده است که ایمی‌پرامین سه حلقه‌ای، فرآیند اکتساب و یا استحکام حافظهٔ موش‌های صحرایی (rats) را در تست شنای تقویت شده (forced swimming test) (دیابلو و همکاران، ۱۹۸۹)، یا به خاطرآوری را در موش‌های سوری در تست زمینه باز (open field) (دآنجلیس، ۱۹۹۱) تخریب می‌کند.

تاکنون مکانیسم مؤثر برای این اثرات شناخته نشده است. در مطالعهٔ حاضر، درباره اثر احتمالی عوامل متفاوت آدرنوسپتوری روی نواقص حافظهٔ ناشی از ایمی‌پرامین در موش‌های صحرایی نر، تحقیق شده است.

روش

جانوران

در این پژوهش، از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (Vistar) در محدوده وزنی ۲۰۰-۱۵۰ گرم استفاده شد. در هر قفس، ده عدد موش در یک سیکل روشنایی - تاریکی، ۱۲:۱۲ ساعته، (شروع روشنایی ساعت ۷ صبح) بدون هیچ گونه محدودیت در دسترسی به آب و غذا، نگهداری می‌شدند.

جراحی

جانوران با کتامین هیدروکلراید (۵۰ mg/kg) و رامپون (٤mg/kg) بیهوش شدند. از طریق دستگاه استرئوتاکسی (David Koft Instruments, USA) در ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ پشتی، کانال راهنمای دائمی، از جنس استیل (۲mm و gauge ۲۲) قرار داده شد. نوک کانال در موقعیت‌های زیر قرار گرفت: AP =-۳/۷ mm از نقطه برگما، L =۲/۳ mm، V=۲mm از ضریع و نیز میلهٔ بینی در موقعیت ۳/۵mm- از خط وسط کانال به صورت یک طرفه و با استفاده از آکریل و مونومر دندانپزشکی در جمجمه ثابت گردید. به منظور جلوگیری از ورود گرد و غبار تا زمان تزریق، یک سیم مسی به داخل کانال وارد شد. حیوانات تا قبل از آغاز تمرینات رفتاری، یک هفته، دورهٔ بهبود را سپری کردند.

تزریقات درون هیپوکامپی

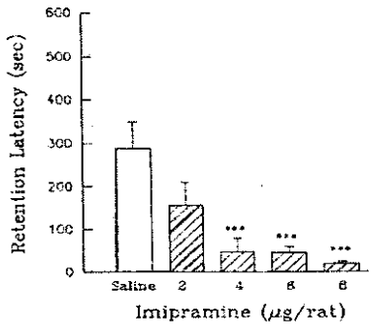
در حالی که حیوانات فقط با دست نگهداری می‌شدند، سیم از کانال راهنما خارج و سوزن تزریق (gauge ۳۰) به عمق یک میلیمتر زیر کانال راهنمای ثابت شده، وارد شد. با استفاده از سوزن تزریق، ۲ میکرولیتر دارو یا سرم فیزیولوژی، به محل تزریق گردید. به منظور جلوگیری از پس زدن دارو، سوزن، ۳۰ ثانیه پس از تزریق در کانال راهنما باقی نگه داشته شد.

دستگاه

هفت روز بعد از جراحی، موش‌های صحرایی، تمرین اجتنابی غیر فعال (passive avoidance) (مهاری) را طی یک جلسه در دستگاه آموزش دیدند. آموزش در اتاقک شرطی‌سازی که به دو قسمت مساوی تاریک و روشن (۲۰×۲۰×٤۰ سانتیمتر)، تقسیم شده بود صورت گرفت: محوطه امن و روشن و محوطه تاریک که محل اعمال شوک بود، به وسیله درب گیوتینی (۸×۸ سانتیمتر)، از هم تفکیک می‌شدند. کف هر دو بخش، با میله‌های استیل (قطر ۰/۵ سانتیمتر) و به فاصله یک سانتی‌متری از هم، مفروش شده بود. شوک‌های الکتریکی وارد شده (با فرکانس ۵۰ هرتز، به مدت ۵ ثانیه و شدت ۱/۵ میلی‌آمپر) به وسیله محرک جدا به کف محوطه تاریک وارد می‌شد.

آموزش و آزمون

به منظور سازش موش‌های صحرایی با محیط آزمایشگاه، یک ساعت قبل از جلسات آموزش یا تست، جانوران به آزمایشگاه آورده شدند. تمامی آموزش‌ها و تست‌ها، بین ساعت ۸ تا ۱۲ صبح انجام می‌شد. ابتدا هر جانور به مدت ۱۰ ثانیه در محفظهٔ روشن قرار داده شد، بعد از آن درب گیوتینی باز و مدت زمانی که طول می‌کشید تا جانور به محوطهٔ تاریک (شوک) وارد شود، اندازه‌گیری می‌شد. اگر زمان رفتن یکی از موش‌ها به بخش تاریک بیش از ۱۰۰ ثانیه طول می‌کشید، حیوان از آزمایش حذف



شکل ۱- اثرات ایمی‌پرامین روی به خاطرآوری در موش‌های صحرایی. به جانوران سالین نرمال یا دوزهای مختلف ایمی‌پرامین به صورت درون هیپوکامپی تزریق شد و تأخیر به خاطرآوری، ۲٤ ساعت بعد از جلسه آموزش تست شد. هرستون نشان دهندهٔ میانگین ± خطای معیار است (N=10)، *** P<0.001، نشان دهندهٔ تفاوت معنی‌دار گروه ایمی‌پرامین با گروه کنترل (سالین)

می‌گردید. پس از اینکه چهار دست و پای جانور وارد محوطه تاریک می‌شد، درب بسته و شوک الکتریکی به میزان ۱/۵ میلی‌آمپر و به مدت ۵ ثانیه، به پاهای جانور وارد می‌شد. سپس موش‌های صحرایی از دستگاه خارج می‌گردیدند و داروها به سرعت از طریق کانال راهنما و به روش درون هیپوکامپی به آنها تزریق می‌شد.

تأخیر به‌خاطرآوری (memory retention latency) به عنوان شاخصی برای حافظه اندازه‌گیری شد که عبارت بود از مدت زمانی که طول می‌کشید تا موش صحرایی وارد محوطهٔ تاریک شود (که قبلاً در آن شوک دریافت کرده بود). کاهش این زمان نشانهٔ کاهش حافظه تلقی می‌شود.

داروها

در این پژوهش از داروهای زیر استفاده شد: ایمی‌پرامین، فنیل‌افرین هیدروکلراید، پرازوسین هیدورکلراید، کلونیدین هیدروکلراید و یوهمبین. تمامی داروها در سرم فیزیولوژی و پرازوسین در محلول دکستروز (۵ درصد) حل شدند. داروها، بلافاصله قبل از استفاده تهیه و به میزان ۲ میکرولیتر به صورت درون هیپوکامپی تزریق شدند. گروه‌های کنترل، سرم فیزیولوژی دریافت می‌کردند. آنتاگونیست‌ها، آگونیست‌ها و ایمی‌پرامین بلافاصله بعد از اعمال شوک، تزریق می‌شدند.

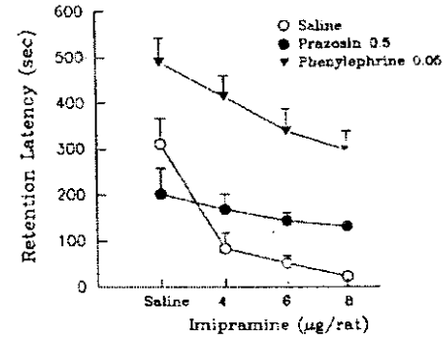
آنالیز آماری

برای آنالیز داده‌ها، از آنالیز واریانس یک و دو طرفه به وسیله تست نیومن کولز استفاده شد. از نظر آماری، اختلاف بین میانگین‌ها ($p < ۰/۰۵$) معنی‌دار در نظر گرفته شد.

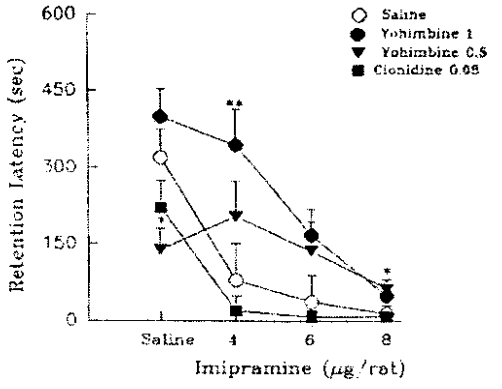
نتایج

اثرات ایمی‌پرامین روی حافظه موش‌های صحرایی

تزریق درون هیپوکامپی مقادیر مختلف ایمی‌پرامین (۸، ٦، ٤، ۲ μ g/rat) بلافاصله بعد از شوک (در جلسه آموزش) در تأخیرهای به خاطرآوری موش‌های صحرایی، کاهش حافظه وابسته به دوز را ایجاد کرد ($p < ۰/۰۰۱$ و $F(٤،٤٥)=۷/٦$).



شکل ۲- اثر ایمی‌پرامین روی به خاطرآوری در حضور یا عدم حضور عوامل α_1 - آدرنوسپتور. به موش‌های صحرایی به طریق درون هیپوکامپی، سالین (0.2 μ l/rat) یا فنیل‌افرین (0.05 μ g/rat) یا پرازوسین (0.5 μ l/rat) بلافاصله بعد از شوک تزریق شد. تأخیرهای به خاطرآوری ۲٤ ساعت بعد از جلسه آموزش ثبت شد. هر نقطه نشان دهنده میانگین ± انحراف معیار میانگین می‌باشد (N=10).



شکل ۳- اثر ایمی‌پرامین روی به خاطرآوری حافظه در حضور عوامل α_2 آدرنوسپتوری. موش‌های صحرایی به صورت درون هیپوکامپی، سالین (0. 2 μ l/rat) یا کلونیدین (0.08 μ g/rat) یا یوهمبین (0.5, 0.1 μ g/rat) بلا فاصله بعد از شوک دریافت کردند. تأخیرهای به خاطرآوری ۲۴ ساعت بعد از جلسه آموزش ثبت شدند. هر نقطه میانگین ± انحراف معیار را در ده موش صحرایی نشان می‌دهد.
*P<0.05 ، **P<0.01، نشان‌دهندهٔ تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل (سالین)

بیشترین اثر دارو با مقدار ۸ μ g/rat به دست آمد (شکل ۱).

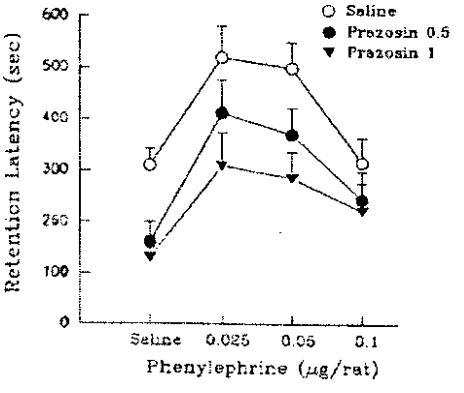
اثرات عوامل α آدرنوسپتور روی اختلال به خاطرآوری حافظه ناشی از ایمی‌پرامین

در شکل ۲ اثرات آگونیست و آنتاگونیست α_1 - آدرنوسپتور روی پاسخ ایمی‌پرامین نشان داده شده است. آنالیز واریانس دو طرفه نشان می‌دهد که ایمی‌پرامین، حافظه را کاهش می‌دهد (p< ۰/۰۰۱ و F (۳،۱۰۸)=۶/۹). اگر چه بین پاسخ حاصل از ایمی‌پرامین تنها در مقایسه با ایمی‌پرامین همراه با آگونیست α_1 - آدرنوسپتور، فنیل‌افرین، (۰/۰۵ μ g/rat)، یا آنتاگونیست α_1 آدرنوسپتور، پرازوسین، (۰/۵ μ g/rat)، اختلاف معناداری وجود داشت (p< ۰/۰۰۱، F (۲،۱۰۸)=۲۸/۲)، اما آنالیز، بین پاسخ ایمی‌پرامین با آگونیست و آنتاگونیست α_1 - آدرنوسپتور هیچ گونه تداخلی نشان نداد (p> ۰/۰۵، F (۶،۱۰۸)=۱۰۸).

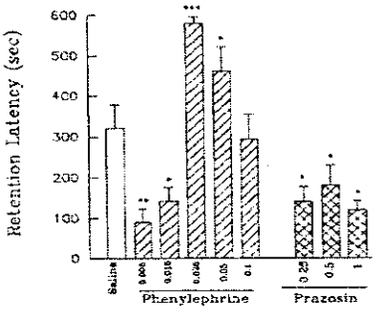
در شکل ۳، اثرات آگونیست و آنتاگونیست α_2 آدرنوسپتور روی اختلال حافظه ناشی از ایمی‌پرامین نشان داده شده است. آنالیز واریانس دو طرفه نشان می‌دهد که بین پاسخ ایمی‌پرامین تنها (p< ۰/۰۰۱، F (۳،۱۴۴)=۴۲/۲) و ایمی‌پرامین همراه با آنتاگونیست α_2 آدرنوسپتور، یوهمبین (۱ μ g/rat، ۰/۵) یا آگونیست α_2 آدرنوسپتور، کلونیدین (۰/۰۸ μ g/rat) (p< ۰/۰۰۱، F (۳،۱۴۴)=۱۲/۸) تداخل وجود دارد (p< ۰/۰۰۱، F (۹،۱۴۴)=۳/۵). آنالیز بیشتر نشان داد که یوهمبین عکس کلونیدین، پاسخ ناشی از ایمی‌پرامین را کاهش می‌دهد.

اثرات عوامل α آدرنوسپتور روی به خاطرآوری حافظه

در شکل ٤ و ٥ اثرات آگونیست و آنتاگونیست α_1 آدرنوسپتور نشان داده شده است. آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که مقادیر متفاوت فنیل‌افرین حافظه را تغییر می‌دهد (p< ۰/۰۰۱، F (۵،۵٤)=۱۵/۸). آنالیز بیشتر نشان می‌دهد که مقادیر پایین فنیل‌افرین (۰/۰۱۵mg/rat، ۰/۰۰۵)، تأخیرهای به



شکل ٤- اثر فنیل‌افرین در حضور یا عدم حضور پرازوسین روی به خاطرآوری. موش‌های صحرایی، سالین (0.02 μ l/rat) یا پرازوسین (0. 5, 1 μ g/rat)، به همراه دوزهای مختلف فنیل‌افرین (0.025, 0.05, 1 μ g/rat) به صورت درون هیپوکامپی بلافاصله بعد از شوک دریافت کردند وتأخیرهای به‌خاطرآوری، ۲٤ ساعت بعد از جلسه آموزش، ثبت شد. هر نقطه، نمایش دهنده میانگین ± انحراف معیار میانگین است (N=10).

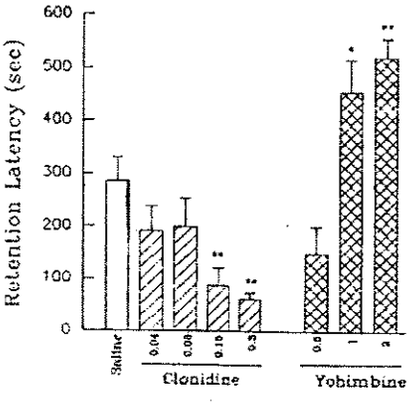


شکل ۵- اثر فنیل‌افرین یا پرازوسین روی تأخیرهای به خاطرآوری در موش‌های صحرایی. جانوران، به صورت درون هیپوکامپی، یا سالین (2 μ l/rat) یا دوزهای مختلف فنیل‌افرین (0.005, 0.015, 0.025, 0.05, 0.1 μ g/rat) یا پرازوسین (0.25, 0.5, 1 μ g/rat) را دریافت داشتند. تأخیرهای به خاطرآوری، ۲۴ ساعت بعد از جلسه آموزش ثبت شد. هر ستون نشان دهنده میانگین + انحراف معیار میانگین است (N=10).
*P<0.05، **P<0.01، ***P<0.001، نشان دهندهٔ تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل (سالین)

خاطرآوری را کاهش و مقادیر بالای دارو (۰/۰۵mg/rat، ۰/۰۲۵)، آن را افزایش می‌دهد. همچنین آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که تزریق پرازوسین (۱mg/rat، ۰/۵، ۰/۰۲۵)، مطابق شکل ۵، حافظه را تخریب می‌کند ($F_{(۳،۳۶)}$=۴/۳، p< ۰/۰۰۱).

اگرچه پاسخ به مقادیر مختلف فنیل‌افرین تنها (۰/۱mg/rat، ۰/۰۲۵،۰/۰۵)، ($F_{(۳،۱۰۸)}$=۹/۹، p< ۰/۰۰۰۱) و فنیل‌افرین در ترکیب با پرازوسین (۱ mg/rat، ۰/۵)، (p<۰/۰۰۰۱، $F_{(۲،۱۰۸)}$=۱۰/۲) متفاوت به نظر می رسد، اما آنالیز واریانس دو طرفه اثر تداخلی معنی‌داری را نشان نداد (شکل ٤) (p> ۰/۰۵، $F_{(٦،۱۰۸)}$=۰/۹).

در شکل ٦ و ۷، اثرات آگونیست و آنتاگونیست α_2 آدرنوسپتور نشان داده شده است. آنالیز واریانس یک طرفه نشان می‌دهد که کلونیدین ($F_{(٤،٤٥)}$=٥/١، p< ۰/۰۰۰۱)، بر خلاف یوهمبین (۲mg/rat، ۱، ۰/۵)، (p< ۰/۰۰۰۱، $F_{(۳،۳٦)}$=۱۱/۷) حافظه را کاهش می‌دهد (شکل ٦). آنالیز واریانس دو طرفه همچنین نشان می‌دهد اثر تداخلی معنی‌داری بین

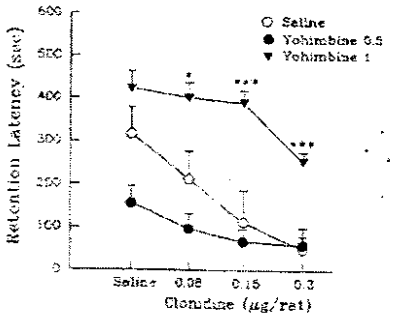


شکل ٦- اثر کلونیدین یا یوهمبین روی تأخیرهای به خاطرآوری در موش‌های صحرایی. به جانوران به صورت درون هیپوکامپی (IH) سالین (2 μ l/rat) یا دوزهای مختلف کلونیدین (0.04, 0.08, 0.15 μ g/rat) یا یوهمبین (0.5, 1, 2 μ g/rat) تزریق شد. تأخیرهای به خاطرآوری ۲٤ ساعت بعد از جلسه آموزش اندازه‌گیری شد. هر نقطه میانگین + انحراف معیار را در ده موش صحرایی نشان می‌دهد.
*P<0.05، **P<0.01، نشان دهندهٔ تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل (سالین)

گروه‌های دریافت کننده کلونیدین (۰/۳mg/rat، ۰/۱۵، ۰/۰۸) ($F_{(۳،۱۰۸)}$=٦/٧، p<۰/۰۰۱) یا کلونیدین همراه با مقادیر مختلف یوهمبین (۱mg/rat، ۰/۵)، (p< ۰/۰۰۰۱، $F_{(۲،۱۰۸)}$=۱٤/۲) وجود دارد (p< ۰/۰۰۱، $F_{(٦،۱۰۸)}$=٤/٦). آنالیز بیشتر نشان داد که مقدار بالاتر یوهمبین (۱mg/rat) اثر کلونیدین را کاهش می‌دهد (شکل ۷).

بحث

امروزه یادگیری اجتنابی غیر فعال، مدلی از یادگیری است که به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد (مونتادوری و همکاران، ۱۹۹٦؛ یو و همکاران، ۱۹۹۷). در مطالعهٔ حاضر، اثرات آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های آدرنوسپتور روی اختلال حافظه ناشی از ایمی‌پرامین، با این تمرین سنجیده شده است. همچنین در این مطالعه نشان داده شده است که داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای روی سیستم‌های سروتونرژیک و نورآدرنرژیک موجود در هیپوکامپ که تصور می‌شود مسئول افسردگی هستند، اثر دارد



شکل ۷- اثر کلونیدین در حضور یا عدم حضور یوهمبین روی به خاطرآوری. موش‌های صحرایی به طریق درون هیپوکامپی، سالین (0.2 μ g/rat) یا یوهمبین (0. 5, 1 μ g/rat) همراه با دوزهای مختلف کلونیدین (0. 08, 0.15, 0.3 μ g/rat) را بلا فاصله بعد از شوک دریافت داشتند. هر نقطه، نشان دهندهٔ میانگین ± انحراف معیار میانگین است (N=10)
*P<0.05 ،***P<0.001، نشان دهندهٔ تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل (سالین)

(مونتگو و همکاران، ۱۹۹۷). گیرنده‌های نوروترانسمیتری هیپوکامپ همچنین در یادگیری و حافظه اهمیت دارند (آیاگاری و همکاران، ۱۹۹۷؛ ایزکوئیردو و همکاران، ۱۹۹۲).

اطلاعات ما نشان می‌دهد که پس از آموزش تزریق داروی ضد افسردگی ایمی‌پرامین در ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ موش‌های صحرایی، انجام تمرین اجتنابی غیر فعال و تک جلسه‌ای را کاهش می‌دهد. این موضوع با نتایج دیگران که نشان می‌دهند ایمی‌پرامین اکتساب یا استحکام حافظه را تخریب می‌کند، مطابقت دارد (دپابلو و همکاران، ۱۹۸۹). این امر احتمالاً به اثرات نوروفارماکولوژیکی این داروی ضد افسردگی بستگی دارد. این اثرات عبارت‌اند: از فعالیت آنتی‌کولینرژیک، آنتی‌هیستامینرژیک و سروتونرژیک و انسداد α_1 آدرنوسپتورها (لار و همکاران، ۱۹۹۵). شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه آدرنوسپتورهای مغز در تعدیل حافظه نقش دارند (گلد و زورنتزر، ۱۹۸۳). از آنجا که ایمی‌پرامین، جذب مجدد نورآدرنالین و سروتونین را به وضوح مهار می‌کند (ریچلسون و پفنینگ، ۱۹۸٤)، یکی از دلایل اثر دارو، احتمالاً به مهار جذب مجدد نورآدرنالین مربوط می‌شود که عملاً به تحریک جایگاه‌های آدرنوسپتورهای پس‌سیناپسی منجر می‌گردد.

دلایل موجود نشان داده‌اند که مقادیر کم فنیل‌افرین، یکی از آگونیست‌های α_1 آدرنوسپتور، به خاطرآوری حافظه را کاهش، در حالی که مقادیر بالاتر دارو آن را افزایش می‌دهد. تثبیت حافظه با مقادیر بالاتر دارو قبلاً از طریق انتشار نوراپی‌نفرین به آمیگدال (لنگ و همکاران، ۱۹۹۰؛ مک گ‌اف، ۱۹۸۸) یا شیار دندانه‌دار (dentate) (لی و همکاران، ۱۹۹۳) گزارش شده است. اطلاعات دیگر محققان نیز نشان داده است که فنیل‌افرین استحکام حافظه (کوارترمین و همکاران، ۱۹۸۸) و نوراپی‌نفرین، به خاطرآوری را تثبیت می‌کند (اینتروئینی ـ کولیسون و همکاران، ۱۹۹۲؛ لی و همکاران، ۱۹۹۳). آنتاگونیست α_1 آدرنوسپتور، یعنی پرازوسین به تنهایی به خاطرآوری را کاهش داد، اما پرازوسین اثر مقدار افزایندهٔ تثبیت حافظه‌ای فنیل‌افرین را کاهش نداد. با توجه به پاسخ معمولی فنیل‌افرین در مطالعهٔ حاضر، به نظر می‌رسد که مکانیسم(های) α_1 آدرنوسپتوری در به خاطرآوری حافظه نقش تعدیل‌کننده دارند. ظاهراً پرازوسین یا مقدار پایین‌تر فنیل‌افرین، اختلال حافظه ناشی از ایمی‌پرامین را کاهش می‌دهد، اما تزریق هم‌زمان هر یک از داروها با ضد افسردگی، تداخل معنی‌داری را نشان نداد. لذا نقش مکانیسم α_1 آدرنوسپتور در پاسخ به ایمی‌پرامین بعید به نظر می‌رسد.

مطابق نظر دیگر نویسندگان (لازاروا ـ باکاروا و همکاران، ۱۹۹۱)، اطلاعات ما نشان می‌دهد که آگونیست α_2 آدرنوسپتور؛ یعنی کلونیدین، به خاطرآوری حافظه را کاهش می‌دهد. اما آنتاگونیست α_2 آدرنوسپتور حافظه را افزایش می‌دهد. نتایج به دست آمده از دیگر محققان نیز یافته‌های ما را تأیید می‌کنند (چن و همکاران، ۱۹۹۲). این مطلب نشان می‌دهد که یوهمبین حافظه را افزایش می‌دهد. اطلاعات حاضر نشان داده است که کلونیدین اختلال حافظه ناشی از ایمی‌پرامین را تقویت نکرده است، در حالی که یوهمبین پاسخ ایمی‌پرامین را آنتاگونیزه می‌کند؛ چون نشان داده شده است که مقدار بالاتر یوهمبین α_2 آدرنوسپتورهای پس سیناپسی را مهار می‌کند (ماریگتو و همکاران، ۱۹۹٤). احتمالاً مکانیسم پس سیناپسی α_2

آدرنوسپتوری، در اختلال حافظه ناشی از ایمی‌پرامین نقش دارد.

سپاسگزاری

از دکتر شفقی برای انجام آنالیزهای آماری و دکتر صاحبقرانی به دلیل رسم نمودار، صمیمانه سپاسگزاری می‌شود.

منابع

Ayyagari, V., Harrell, L.E. & Parsons, D.S. (1991). Interaction of neurotransmitter systems in the hippocampus: A study of behavioral effects of hipppocampus systematic ingrowth. *Journal of Neuroscience ,11,* 2848-2854.

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. *Psychoneuroendocrinology ,17,* 113-124.

De Angelis, L. (1991). Memory storage and effect of repeated treatment with a new antidepressant drug: Rubidium chloride. *Journal of International Medical Research ,19,* 395-402.

De Pablo, I.M., Parra, A., Segovia, S. & Guillamon, A. (1989). Learned immobility explains the behavior of rats in the forced swimming test. *Physiology & Behavior, 46,* 229-237.

Gold, P.E. & Zornetzer, S.F. (1983). The mnemon and its juices: Neuromodulation of memory processes. *Behavioral and Neural Biology ,38,* 151-189.

Introini-Collison, I.B., Nagahara, A.H. & McGaugh, J.L. (1989). Memory-enhancement with intra-amygdala naloxone is blocked by concurrent administration of propranolol. *Brain Research ,476,* 94-101.

Introini-Collison, I.B., To, S. & McGaugh, J.L. (1992). Fluoxetine effects on retention of inhibitory avoidance: Enhancement by systemic but not intra-amygdala injections. *Psychobiology ,20,* 28-32.

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., 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 and Neural Biology,58,* 16-26.

Laar, M.W., van Willigenburg, A.P.P. & van Volkerts, E.R. (1995). Acute and subchronic effects of nefazodone and imipramine on highway driving, cognitive functions, and daytime sleeping in healthy adult and elderly. *Journal of Clinical Psychopharmacology,15,* 30-40.

Lazarova-Bakarova, M.B., Petkova, B.P., Todorov, I.K. & Petkov, V.D. (1991). Memory impairment induced by combined disturbance of noradrenergic and dopaminergic neurotransmissions: Effects of nootropic drugs. *Acta Physiologica et Pharmacologica Bulgarica ,17,* 29-33.

Lee, E.H., Lee, C.P., Wang, H.I. & Lin, W.R. (1993). Hippocampal CRF, NE, and NMDA system interactions in memory processing in the rat. *Synapse ,14,* 144-153.

Liang, K.C., Juler, R. & McGaugh, J.L. (1986). Modulating effects of posttraining epinephrine on memory: Involvement of the amygdala noradrenergic system. *Brain Research ,368,*125-133.

Liang, K.C., McGaugh, J.L. & Yao, H.Y. (1990). Involvement of amygdala pathways in the influences of post-training intra-amygdala norepinephrine and peripheral epinephrine on memory storage. *Brain Research ,508,* 225-233.

Marighetto, A., Jaffard, R. & Micheau, J. (1994). Effects of intraseptally injected noradrenergic drugs on hippocampal sodium-dependent-high-affinity-choline-uptake in 'resting' and 'trained' mice. *Brain Research ,652,* 120-128.

McGaugh, J.L. (1988). Modulation of memory storage processes. In PR Solomin, PRGR Goethals, CM Kelley, BR Stephens (Eds), *Perspectives of memory research,* New York, Springer.

Mondadori, C., Möbious, H.J. & Borkowski, J. (1996). The GABA-B receptor antagonist CGP36742 and nootropic oxiracetam facilitate the formation of long-term memory. *Behavioral Brain Research ,77,* 223-225.

Mongeau, R., Blier, P. & de Montigny, C. (1997). The serotonergic and noradrenergic systems of the

hippocamps: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Research Review ,23,*145-195.

Quartermain, D., Judge, M.E. & Leo, P. (1988). Attenuation of forgetting by pharmacological stimulation of aminergic neurotransmitter systems. *Pharmacology Biochemistry and Behavior , 30,* 77-81.

Richelson, E. & Pfenning, M. (1984). Blockade by antidepressants and related compounds of biogenic amine uptake into brain synaptosomes: Most antidepressants selectively block norepinephrine uptake. *European Journal of Pharmacology,104,* 27-286.

Soubrine, P., Martin, P., El Mestikawy, S. & Hamon, M. (1987). Delayed behavioral response to antidepressant drugs following selective damage to the hippocampal noradrenergic innervation in rats. *Brain Research, 437,* 323-331.

Yu, Z., Cheng, G. & Hu, B. (1997). Mechanism of colchicine impairment on learning and memory, and protective effect of CGP36742 in mice. *Brain Research ,750,* 53-58.