

مقاله پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره پنجم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۸۵، ۲۷۲-۲۶۵

اثر تزریق فیزوتیگمین درون قشر پیشانی بر یادگیری اجتنابی فعال در مدل حیوانی بیماری آلزایمر

دکتر علی رضا سرکاکی^۱، سعید ولی پور چهارده چریک^۲، دکتر مهناز کسمتی^۳

دریافت مقاله: ۸۵/۵/۳۰ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۵/۹/۱۵ پذیرش مقاله: ۸۵/۱۰/۲۵ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۵/۱۰/۲۵

چکیده

زمینه و هدف: نورون‌های کولینرژیک هسته قاعده‌ای با سلول‌های درشت مغز (NBM) در فرایند یادگیری و حافظه نقش دارند و نشان داده شده است که نورون‌های این هسته در بیماران آلزایمری تحلیل می‌رود. از طرفی مصرف داروهای مقلد استیل کولین و مهار کننده استیل کولین استراز موجب بهبودی نسبی فراگیری، در این گونه بیماران می‌گردد. برخی مطالعات نشان داده‌اند که قشر پیشانیانشعابات کولینرژیک از NBM دریافت می‌کند. در تحقیق حاضر اثر تزریق داخل قشرپیشانی فیزوتیگمین، مهار کننده آنزیم استیل کولین استراز، بر یادگیری اجتنابی فعال مدل حیوانی بیماری آلزایمر بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه که به روش تجربی انجام شد، به منظور ایجاد مدل حیوانی بیماری آلزایمر، هسته NBM موش‌های صحرایی نر بالغ جوان نژاد Wistar با وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم به طور الکتریکی تخریب گردید. از آن جایی که قشر پیشانی یکی از نواحی هدف مسیرهای کولینرژیکی هسته NBM می‌باشد، ۲۰ دقیقه قبل از آموزش روزانه حیوان‌ها، مقداری مختلف فیزوتیگمین (۲/۵، ۵ و ۷/۵ میکروگرم در یک میکرولیتر) به صورت دوطرفه درون قشر پیشانی مغز گروه‌های مختلف تزریق شد. آموزش اجتنابی فعال حیوان‌ها در طی ۸ جلسه (هر جلسه ۳۰ مرحله) درون ماز Y شکل انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که یادگیری اجتنابی فعال به طور قابل ملاحظه‌ای در گروه با ضایعه NBM کاهش یافت و هم‌چنین تزریق فیزوتیگمین درون قشرپیشانی (۲/۵، ۵ و ۷/۵ میکروگرم) نقص یادگیری ناشی از تخریب الکتریکی هسته NBM را به طور معنی‌داری، شدیدتر نمود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه پیشنهاد می‌کند که انشعابات کولینرژیک NBM به قشر پیشانی در حیوانات ضایعه دیده یک نقش منفی در این نوع یادگیری بازی می‌کند. به نظر می‌رسد که سایر سیستم‌های نوروترانسミتری نظیر گلوتامات و نیز سایر انشعابات آورانی از نواحی مختلف مغز به قشرپیشانی احتمالاً در این پدیده دخالت دارند.

واژه‌های کلیدی: هسته NBM، فیزوتیگمین، قشر پیشانی، بیماری آلزایمر، موش صحرایی

۱- (نویسنده مسؤول) دانشیار گروه آموزشی فیزیولوژی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

تلفن: ۰۶۱۱-۳۳۳۲۲۶۸، فاکس: ۰۶۱۱-۳۳۶۱۶۴۴، پست الکترونیکی: sarkaki-a@yahoo.com

۲- کارشناس ارشد گروه آموزشی زیست‌شناسی جانوری، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی کازرون

۳- استادیار عضو هیأت علمی گروه آموزشی زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز

مقدمه

می‌تواند موجب بهبود یادگیری و حافظه شود [۸-۹]. قبل از نشان داده شده که تزریق فیزیوستیگمین درون هسته آمیگدال، نقص یادگیری در موش‌های صحرایی با ضایعه الکتریکی NBM را به طور معنی‌داری بهبود بخشدید [۱۰]. با توجه به این که قشر پیشانی یکی از نواحی هدف انشعابات کولینرژیکی هسته NBM در مغز می‌باشد، در این تحقیقات تلاش شده است تا نقش ارتباط NBM با قشر پیشانی مغز در روند یادگیری اجتنابی فعال در مدل حیوانی بیماری آلزایمر، مورد مطالعه قرار گیرد. به همین منظور مقادیر مختلف فیزیوستیگمین درون قشر پیشانی مغز گروه‌های حیوانی با ضایعه الکتریکی NBM تزریق شد و سرعت یادگیری اجتنابی فعال آن‌ها در ماز Y شکل مقایسه گردید.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع تجربی بوده و حیوانات با روش تصادفی ساده در گروه‌های مختلف آزمایشی قرار گرفتند.

الف - حیوانات: تعداد ۳۳ سرموش‌های صحرایی نر بالغ جوان نژاد Wistar در محدوده وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم و سن ۴-۵ ماهه از انتستیتو پاستور تهران تهیه شدند. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی و حرارت ۲۱±۲ درجه سانتی‌گراد و دسترسی آسان به آب و غذای کافی، نگهداری شدند. حیوان‌ها به گروه‌های زیر تقسیم شدند:

- ۱- کنترل: تحت هیچ‌گونه عمل جراحی یا تزریق دارو، قرار نگرفتند (n=۷).

۲- ضایعه دیده (آلزایمری): تحت عمل جراحی استرئوتاکسیک، الکترود تخریب به صورت دوطرفه، درون NBM وارد شده و با عبور جریان الکتریکی تخریب گردید (n=۷).

۳- شاهد ضایعه: تحت عمل جراحی استرئوتاکسیک، الکترود تخریب به صورت دوطرفه درون NBM وارد شده، ولی هیچ‌گونه جریان الکتریکی به منظور تخریب هسته مغزی، از آن عبور نداشت (n=۷).

نقش سیستم کولینرژیک مرکزی در فرآیند یادگیری و حافظه از اوخر دهه ۱۹۷۰ میلادی، که بعضی محققین تحلیل رفتن بافت تولید کننده استیل کولین در مغز بیماران آلزایمری را توصیف کردند، تحت بررسی قرار گرفت. بر همین اساس، فرضیه کولینرژیکی که نقص ادراکی بیماری آلزایمر را به آسیب در سیستم کولینرژیک ربط می‌دهد مطرح شد [۱-۲]. فرضیه کولینرژیکی بیماری آلزایمر مطالعه پیرامون یادگیری و حافظه این گونه بیماران را در طی چند سال اخیر تحت تأثیر قرار داده است و این تحقیقات به کاهش روند تحلیل رفتن عصبی در اثر درمان با از مصرف داروهای مقلد استیل کولین منجر شده‌اند [۳].

مطالعات نشان داده‌اند که شدت فراموشی در بیماری آلزایمر، به میزان زیادی به کاهش نورون‌ها در هسته قاعده‌ای با سلول‌های درشت مغز (NBM) وابسته است که با کاهش معنی‌داری در مقدار آنزیم کولین استیل ترانسفراز (ChAT) در قشر و آمیگدال و در نتیجه اختلال یادگیری همراه می‌شود [۴]. کاهش تعداد و اندازه نورون‌ها در NBM و نیز کاهش فعالیت ChAT در پیری دیده می‌شود [۵]. مدل حیوانی بیماری آلزایمر، با تخریب شیمیایی و یا الکتریکی هسته NBM به عنوان بخش مهمی از سیستم کولینرژیک مرکزی ایجاد می‌شود [۶]. تجویز فیزیوستیگمین اولین کوشش جهت درمان بیماران آلزایمری می‌باشد [۷]. فیزیوستیگمین سالیسیلات یا ارزین سالیسیلات با قابلیت حل شدن در آب، الكل، کلروفرم واتر، از سد خونی- مغزی عبور می‌کند و می‌تواند به سرعت از لوله گوارش، بافت‌های زیر پوستی و غشای مخاطی جذب شود. نیمه عمر آن پس از تزریق وریدی به بیماران آلزایمری ۱۶/۴ دقیقه گزارش شد که مهار کولین استراز را طولانی‌تر نموده، ولی نیمه عمر آن در تزریق موضعی داخل مغزی (مرکزی) بسیار طولانی‌تر است، به طوری که با مهار آنزیم استیل کولین استراز مدت حضور و فعالیت استیل کولین را در محل سیناپس‌ها طولانی‌تر کرده که

استخوان جمجمه ایجاد گردید. با استفاده از دستگاه ایجاد کننده ضایعه، با عبور جریان الکتریکی مستقیم ۲mA به مدت ۳ ثانیه از طریق الکترود تخریب که از جنس فولاد زنگ نزن و با قطر ۰/۸ میلیمتر بود، هسته NBM در هر دو نیمکرهای مغزی به صورت الکتریکی تخریب گردید [۱۲-۱۳، ۶]. بعد از خارج کردن الکترود، محل سوراخها با موم استخوان مسدود شده و بعد از ریختن پودر پنی سیلین G ۱۲۰۰۰۰ در محل رخم، پوست سر حیوانها گروه کنترل بخیه گردید. در گروههایی که جهت تزریق دارو در نظر گرفته شدند، پس از کانول گذاری دو طرفه در قشر پیشانی مغز با استفاده از سیمان دندانپزشکی، پیچ و کانولهای راهنما روی سطح استخوان جمجمه ثابت شدند. بعد از طی دوره بهبودی (۱۰-۷ روز)، حیوانها تحت آموزش رفتاری قرار گرفتند.

ج- تزریق دارو: برای تزریق مرکزی دارو از سرنگ‌ها میلیون پنج میکرولیتری استفاده شد. سر سوزن تزریق شماره ۲۶ با قطر خارجی ۰/۶ میلیمتر با طولی به اندازه ۰/۵ میلیمتر بلندتر از طول کانول راهنما انتخاب شد. قبل از هر بار تزریق، سرسوزن تزریق چندبار با محلول سالین نرمال شستشو داده شد تا از باز بودن مسیر آن نیز اطمینان حاصل شود. آنگاه دارو به آهستگی و در طی مدت یک دقیقه درون مغز حیوانات هوشیار تزریق شد.

د- آموزش حیوان‌ها: برای این منظور از دستگاه آموزش رفتاری Y-Maze استفاده گردید که بر اساس روش یادگیری اجتنابی فعال، طراحی شده است و آموزش حیوان‌ها در این دستگاه موجب تشخیص بازوی روشن آن به عنوان جایگاه امن و بازوی تاریک به عنوان جایگاه ناامن، موجب یادگیری اجتنابی و فضایی می‌شود. این دستگاه دارای سه بازوی با رنگ و اندازه کاملاً مشابه به ابعاد ۲۰×۸۰×۲۰ سانتی‌متر از جنس پلکسی گلاس است. در کف آن میله‌های آبکاری کروم- نیکل با قطر سه میلی‌متر و فاصله یک سانتی‌متر وجود دارد. شوک الکتریکی از طریق این میله‌ها به کف پای حیوان اعمال می‌شود. در انتهای هر بازو محفظه کوچکی به طول ۱۰

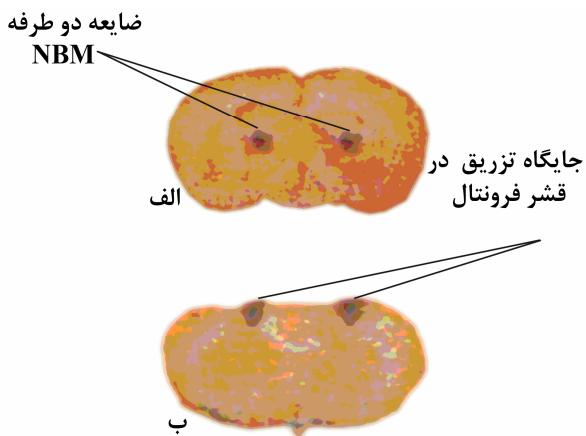
۴- گروه شاهد درمان: بعد از تخریب دو طرفه هسته NBM، بخش پیشانی قشر مغز آن‌ها به صورت دو طرفه کانول گذاری شد و پس از طی دوره بهبودی از عمل جراحی، ۲۰ دقیقه قبل از آموزش روزانه، مقدار یک میکرولیتر سالین نرمال جهت بررسی اثر حجم و حلال فیزوستیگمین، درون آن تزریق شد (n=۶).

۵- گروههای درمان شده: پس از طی دوره بهبودی از عمل جراحی تخریب هسته NBM و کانول گذاری دو طرفه در قشر پیشانی مغز آن‌ها، روزانه ۲۰ دقیقه قبل از آموزش مقدار یک میکرولیتر از محلول فیزوستیگمین به ترتیب با دوزهای ۰/۵، ۵ و ۷/۵ میکروگرم به صورت دو طرفه درون قشر پیشانی مغز حیوان‌ها سه گروه مجزا تزریق گردید (در هر گروه ۶ سر موش).

ب- جراحی: حیوانات با تزریق داخل صفاقی مقدار ۱۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن کتابخانه هیدروکلراید (شرکت Rotex Medica آلمان) بیهوده شدند. موهای پشت سر آن‌ها از ناحیه از فاصله بین چشم‌ها تا گوش‌ها تراشیده شد و به دقت ضد عفونی گردید. سر حیوان‌ها درون دستگاه استرئوتاکسیک ثابت شد (شرکت ناریشیجه ژاپن) آنگاه به کمک کوتیر جراحی یک برش طولی در پوست ناحیه پشتی سر آن‌ها داده شده و پس از کنار زدن بافت‌های پیوندی، محل مورد نظر با آب اکسیژنه رقیق (۰/۵٪) ضد عفونی و تمیز گردید تا درزهای جمجمه ظاهر شود. نقاط برگما و لامبدا بر اساس اطلس جراحی استرئوتاکسیک مغز موش صحرایی [۱۱] در یک سطح قرار داده شدند. مختصات استرئوتاکسیک به ترتیب برای NBM، به صورت DV= -۷، AP= -۱/۳، ML= ±۲/۲ و برای ناحیه یک از قشر پیشانی مغز، (Fr1) AP= ۱/۲، DV= -۲، ML= ±۲/۴ بود. پس از تعیین نقاط مورد نظر روی سطح جمجمه، با استفاده از دریل دندانپزشکی و مته مناسب پنج عدد سوراخ در نقاط مورد نظر به ترتیب برای کاشتن الکترود ضایعه، دو عدد کانول راهنما درون قشر پیشانی دو نیمکره مغز، یک عدد پیچ کوچک از جنس فولاد زنگ نزن در

پیشانی مغز مورد بررسی قرار گرفت، و نتایج مربوط به حیوان‌ها با برش‌های مغزی تأیید شده برای آنالیز آماری، مورد استفاده قرار گرفت (شکل ۱).

- آنالیز آماری: از روش آماری آنالیز واریانس یکطرفه و تست توکی استفاده شد. نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار بیان شد و مقدار $5/0 < p < 0/0$ معنی‌دار تلقی گردید.



شکل ۱- بررسی بافت شناسی برای نمایش جایگاه ضایعه الکتریکی دو طرفه NBM و تزریق دو طرفه فیزیوستیگمین، در قشر پیشانی موش صحرایی، **الف**- ضایعه الکتریکی دو طرفه NBM، **ب**- تزریق دو طرفه فیزیوستیگمین در قشر فرونتال

نتایج

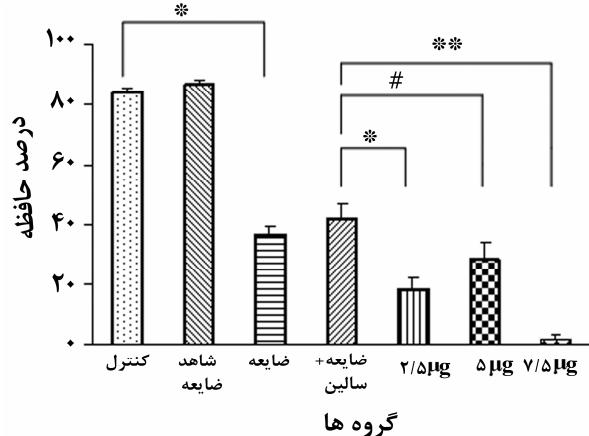
نتایج حاصل از آموزش گروه‌های کنترل و شاهد تخریب در یادگیری اجتنابی فعال، تفاوت معنی‌داری را نسبت به هم نشان نمی‌دهند و هر دو گروه پس از ۸ جلسه آموزش به سطح قابل قبول یادگیری رسیدند، در حالی که مقایسه دو گروه کنترل و تخریب NBM نشان می‌دهد که گروه با ضایعه NBM پیشرفت قابل توجهی در یادگیری نشان نداده و نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را از جلسه چهارم آموزش نشان می‌دهد ($1/0 < p < 0/0$ ، نمودار ۱).

هم‌چنین نتایج حاصل از آموزش دو گروه با ضایعه NBM که در یک گروه حیوانات سالین نرمال دریافت کرده و در گروه دیگر درمان نشده بودند، نشان می‌دهد که تفاوت معنی‌داری بین میزان یادگیری در هر دو گروه ملاحظه نمی‌شود و هر دو پیشرفت ضعیفی را نشان می‌دهند (نمودار ۲).

سانسی‌متر با یک دیواره از جنس پلکسی گلاس از بقیه بازو جدا شده است و در هر محفظه یک منبع نوری (لامپ ۱۲ وات، ۵/۰ آمپر) نصب گردیده است. سطح بالایی بازوهای دستگاه توسط درب‌های کشویی تا حدی تیره رنگ از جنس پلکسی گلاس مسدود شده تا ضمن قابل مشاهده بودن رفتار حیوان در اطاق تاریک در طی مراحل آموزش، از پریدن حیوان در حین دریافت شوک الکتریکی به خارج از دستگاه ممانعت گردد. در این دستگاه، تعداد دفعات آموزش در هر جلسه روزانه ۳۰ مرحله و زمان تأخیر بین روشن شدن چراغ در یک بازوی انتخابی (به طور تصادفی) تا شروع اعمال شوک در بخش‌های تاریک دستگاه (بازوها و مثلثی بین آن‌ها) ۵ ثانیه و زمان بین مراحل ۶۰ ثانیه و سطح قابل قبول برای کفایت Response) یادگیری اکتساب پاسخ‌های صحیح به میزان ۹۰٪ تعیین گردید. این فرامین از طریق کامپیوتو به دستگاه اجرا کننده واسطه و سپس Y-Maze منتقل شده و از آن جا شوک الکتریکی به حیوان اعمال می‌شود. ترک بازوی تاریک و انتخاب بازوی روشن قبل از پایان یافتن زمان تأخیر ۵ ثانیه‌ای به عنوان پاسخ صحیح حیوان تلقی گردیده است [۱۴-۱۵].

۵- بررسی صحت محل ضایعه و کانول گذاری در مغز: در پایان آزمایشات رفتاری، حیوان‌ها با تزریق داخل صفاقی داروی بیهوشی به طور برگشت ناپذیری بیهوش شدند. پس از باز کردن قفسه سینه، با فرو بردن سر سوزن شماره ۲۳ یک سرنگ در بطون چپ قلب و تزریق سالین نرمال، خون درون عروق بافت مغز کاملاً از طریق سوراخ تعبیه شده در دهلیز راست قلب خارج می‌شد. مقدار ۵/۰ میکرولیتر ماده رنگی تیونین، از طریق کانول راهنمای در قشر پیشانی هر دو نیمکره مغز، تزریق گردید. با استفاده از قیچی استخوان شکن مغز و بخشی از نخاع گردنی از جمجمه خارج و مدت یک هفته درون محلول فرمالین ۵ درصد نگهداری شد. با تهیه برش‌های عرضی مناسب از محل‌های ضایعه و تزریق در مغز، صحت ضایعه در هسته NBM و کانول گذاری و تزریق در قشر

می‌دهد که در گروه درمان شده، یادگیری کاهش بیشتری یافته و تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه درمان نشده نشان می‌دهد ($p < 0.03$ ، نمودار ۲). همچنین مقایسه نتایج حاصل از آموزش گروه‌های با ضایعه NBM درمان شده با $7/5$ میکروگرم فیزیوتیگمین در میکرولیتر و گروه درمان نشده نشان می‌دهد که این دوز از فیزیوتیگمین بر میزان یادگیری نیز اثر منفی داشته و باعث گردید تا در جلسات سوم تا هشتم این کاهش به طور معنی‌داری بیشتر باشد ($p < 0.01$ ، نمودار ۲). مقایسه نتایج حاصل از یک جلسه تست حافظه متعاقب ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه آموزش یادگیری اجتنابی فعال در گروه‌های کنترل، با ضایعه NBM درمان نشده، درمان شده با سالین نرمال (شاهد درمان)، و با مقداری $2/5$ ، 5 ، و $7/5$ میکروگرم فیزیوتیگمین نشان می‌دهند که در گروه‌های ضایعه دیده درمان نشده و شاهد درمان، کاهش معنی‌دار حافظه نسبت به گروه کنترل ایجاد شده است ($p < 0.05$ ، نمودار ۳).



نمودار ۳- درصد حافظه در گروه‌های کنترل، ضایعه NBM (آنژایمری) دریافت کننده سالین نرمال (شاهد درمان)، $2/5$ ، 5 و $7/5$ میکروگرم فیزیوتیگمین درون قشر پیشانی موش‌های آنالیز واریانس یک طرفه و تست توکی، $p < 0.01$ ، $p < 0.02$ ، $p < 0.03$ ، $p < 0.04$ ، $p < 0.05$ ، $p < 0.06$ ، $p < 0.07$ ، $p < 0.08$ ، $p < 0.09$ ، $p < 0.10$ ، $p < 0.11$ ، $p < 0.12$ ، $p < 0.13$ ، $p < 0.14$ ، $p < 0.15$ ، $p < 0.16$ ، $p < 0.17$ ، $p < 0.18$ ، $p < 0.19$ ، $p < 0.20$ ، $p < 0.21$ ، $p < 0.22$ ، $p < 0.23$ ، $p < 0.24$ ، $p < 0.25$ ، $p < 0.26$ ، $p < 0.27$ ، $p < 0.28$ ، $p < 0.29$ ، $p < 0.30$ ، $p < 0.31$ ، $p < 0.32$ ، $p < 0.33$ ، $p < 0.34$ ، $p < 0.35$ ، $p < 0.36$ ، $p < 0.37$ ، $p < 0.38$ ، $p < 0.39$ ، $p < 0.40$ ، $p < 0.41$ ، $p < 0.42$ ، $p < 0.43$ ، $p < 0.44$ ، $p < 0.45$ ، $p < 0.46$ ، $p < 0.47$ ، $p < 0.48$ ، $p < 0.49$ ، $p < 0.50$ ، $p < 0.51$ ، $p < 0.52$ ، $p < 0.53$ ، $p < 0.54$ ، $p < 0.55$ ، $p < 0.56$ ، $p < 0.57$ ، $p < 0.58$ ، $p < 0.59$ ، $p < 0.60$ ، $p < 0.61$ ، $p < 0.62$ ، $p < 0.63$ ، $p < 0.64$ ، $p < 0.65$ ، $p < 0.66$ ، $p < 0.67$ ، $p < 0.68$ ، $p < 0.69$ ، $p < 0.70$ ، $p < 0.71$ ، $p < 0.72$ ، $p < 0.73$ ، $p < 0.74$ ، $p < 0.75$ ، $p < 0.76$ ، $p < 0.77$ ، $p < 0.78$ ، $p < 0.79$ ، $p < 0.80$ ، $p < 0.81$ ، $p < 0.82$ ، $p < 0.83$ ، $p < 0.84$ ، $p < 0.85$ ، $p < 0.86$ ، $p < 0.87$ ، $p < 0.88$ ، $p < 0.89$ ، $p < 0.90$ ، $p < 0.91$ ، $p < 0.92$ ، $p < 0.93$ ، $p < 0.94$ ، $p < 0.95$ ، $p < 0.96$ ، $p < 0.97$ ، $p < 0.98$ ، $p < 0.99$ ، $p < 0.001$ ، $p < 0.002$ ، $p < 0.003$ ، $p < 0.004$ ، $p < 0.005$ ، $p < 0.006$ ، $p < 0.007$ ، $p < 0.008$ ، $p < 0.009$ ، $p < 0.010$ ، $p < 0.011$ ، $p < 0.012$ ، $p < 0.013$ ، $p < 0.014$ ، $p < 0.015$ ، $p < 0.016$ ، $p < 0.017$ ، $p < 0.018$ ، $p < 0.019$ ، $p < 0.020$ ، $p < 0.021$ ، $p < 0.022$ ، $p < 0.023$ ، $p < 0.024$ ، $p < 0.025$ ، $p < 0.026$ ، $p < 0.027$ ، $p < 0.028$ ، $p < 0.029$ ، $p < 0.030$ ، $p < 0.031$ ، $p < 0.032$ ، $p < 0.033$ ، $p < 0.034$ ، $p < 0.035$ ، $p < 0.036$ ، $p < 0.037$ ، $p < 0.038$ ، $p < 0.039$ ، $p < 0.040$ ، $p < 0.041$ ، $p < 0.042$ ، $p < 0.043$ ، $p < 0.044$ ، $p < 0.045$ ، $p < 0.046$ ، $p < 0.047$ ، $p < 0.048$ ، $p < 0.049$ ، $p < 0.050$ ، $p < 0.051$ ، $p < 0.052$ ، $p < 0.053$ ، $p < 0.054$ ، $p < 0.055$ ، $p < 0.056$ ، $p < 0.057$ ، $p < 0.058$ ، $p < 0.059$ ، $p < 0.060$ ، $p < 0.061$ ، $p < 0.062$ ، $p < 0.063$ ، $p < 0.064$ ، $p < 0.065$ ، $p < 0.066$ ، $p < 0.067$ ، $p < 0.068$ ، $p < 0.069$ ، $p < 0.070$ ، $p < 0.071$ ، $p < 0.072$ ، $p < 0.073$ ، $p < 0.074$ ، $p < 0.075$ ، $p < 0.076$ ، $p < 0.077$ ، $p < 0.078$ ، $p < 0.079$ ، $p < 0.080$ ، $p < 0.081$ ، $p < 0.082$ ، $p < 0.083$ ، $p < 0.084$ ، $p < 0.085$ ، $p < 0.086$ ، $p < 0.087$ ، $p < 0.088$ ، $p < 0.089$ ، $p < 0.090$ ، $p < 0.091$ ، $p < 0.092$ ، $p < 0.093$ ، $p < 0.094$ ، $p < 0.095$ ، $p < 0.096$ ، $p < 0.097$ ، $p < 0.098$ ، $p < 0.099$ ، $p < 0.0001$ ، $p < 0.0002$ ، $p < 0.0003$ ، $p < 0.0004$ ، $p < 0.0005$ ، $p < 0.0006$ ، $p < 0.0007$ ، $p < 0.0008$ ، $p < 0.0009$ ، $p < 0.0010$ ، $p < 0.0011$ ، $p < 0.0012$ ، $p < 0.0013$ ، $p < 0.0014$ ، $p < 0.0015$ ، $p < 0.0016$ ، $p < 0.0017$ ، $p < 0.0018$ ، $p < 0.0019$ ، $p < 0.0020$ ، $p < 0.0021$ ، $p < 0.0022$ ، $p < 0.0023$ ، $p < 0.0024$ ، $p < 0.0025$ ، $p < 0.0026$ ، $p < 0.0027$ ، $p < 0.0028$ ، $p < 0.0029$ ، $p < 0.0030$ ، $p < 0.0031$ ، $p < 0.0032$ ، $p < 0.0033$ ، $p < 0.0034$ ، $p < 0.0035$ ، $p < 0.0036$ ، $p < 0.0037$ ، $p < 0.0038$ ، $p < 0.0039$ ، $p < 0.0040$ ، $p < 0.0041$ ، $p < 0.0042$ ، $p < 0.0043$ ، $p < 0.0044$ ، $p < 0.0045$ ، $p < 0.0046$ ، $p < 0.0047$ ، $p < 0.0048$ ، $p < 0.0049$ ، $p < 0.0050$ ، $p < 0.0051$ ، $p < 0.0052$ ، $p < 0.0053$ ، $p < 0.0054$ ، $p < 0.0055$ ، $p < 0.0056$ ، $p < 0.0057$ ، $p < 0.0058$ ، $p < 0.0059$ ، $p < 0.0060$ ، $p < 0.0061$ ، $p < 0.0062$ ، $p < 0.0063$ ، $p < 0.0064$ ، $p < 0.0065$ ، $p < 0.0066$ ، $p < 0.0067$ ، $p < 0.0068$ ، $p < 0.0069$ ، $p < 0.0070$ ، $p < 0.0071$ ، $p < 0.0072$ ، $p < 0.0073$ ، $p < 0.0074$ ، $p < 0.0075$ ، $p < 0.0076$ ، $p < 0.0077$ ، $p < 0.0078$ ، $p < 0.0079$ ، $p < 0.0080$ ، $p < 0.0081$ ، $p < 0.0082$ ، $p < 0.0083$ ، $p < 0.0084$ ، $p < 0.0085$ ، $p < 0.0086$ ، $p < 0.0087$ ، $p < 0.0088$ ، $p < 0.0089$ ، $p < 0.0090$ ، $p < 0.0091$ ، $p < 0.0092$ ، $p < 0.0093$ ، $p < 0.0094$ ، $p < 0.0095$ ، $p < 0.0096$ ، $p < 0.0097$ ، $p < 0.0098$ ، $p < 0.0099$ ، $p < 0.00001$ ، $p < 0.00002$ ، $p < 0.00003$ ، $p < 0.00004$ ، $p < 0.00005$ ، $p < 0.00006$ ، $p < 0.00007$ ، $p < 0.00008$ ، $p < 0.00009$ ، $p < 0.00010$ ، $p < 0.00011$ ، $p < 0.00012$ ، $p < 0.00013$ ، $p < 0.00014$ ، $p < 0.00015$ ، $p < 0.00016$ ، $p < 0.00017$ ، $p < 0.00018$ ، $p < 0.00019$ ، $p < 0.00020$ ، $p < 0.00021$ ، $p < 0.00022$ ، $p < 0.00023$ ، $p < 0.00024$ ، $p < 0.00025$ ، $p < 0.00026$ ، $p < 0.00027$ ، $p < 0.00028$ ، $p < 0.00029$ ، $p < 0.00030$ ، $p < 0.00031$ ، $p < 0.00032$ ، $p < 0.00033$ ، $p < 0.00034$ ، $p < 0.00035$ ، $p < 0.00036$ ، $p < 0.00037$ ، $p < 0.00038$ ، $p < 0.00039$ ، $p < 0.00040$ ، $p < 0.00041$ ، $p < 0.00042$ ، $p < 0.00043$ ، $p < 0.00044$ ، $p < 0.00045$ ، $p < 0.00046$ ، $p < 0.00047$ ، $p < 0.00048$ ، $p < 0.00049$ ، $p < 0.00050$ ، $p < 0.00051$ ، $p < 0.00052$ ، $p < 0.00053$ ، $p < 0.00054$ ، $p < 0.00055$ ، $p < 0.00056$ ، $p < 0.00057$ ، $p < 0.00058$ ، $p < 0.00059$ ، $p < 0.00060$ ، $p < 0.00061$ ، $p < 0.00062$ ، $p < 0.00063$ ، $p < 0.00064$ ، $p < 0.00065$ ، $p < 0.00066$ ، $p < 0.00067$ ، $p < 0.00068$ ، $p < 0.00069$ ، $p < 0.00070$ ، $p < 0.00071$ ، $p < 0.00072$ ، $p < 0.00073$ ، $p < 0.00074$ ، $p < 0.00075$ ، $p < 0.00076$ ، $p < 0.00077$ ، $p < 0.00078$ ، $p < 0.00079$ ، $p < 0.00080$ ، $p < 0.00081$ ، $p < 0.00082$ ، $p < 0.00083$ ، $p < 0.00084$ ، $p < 0.00085$ ، $p < 0.00086$ ، $p < 0.00087$ ، $p < 0.00088$ ، $p < 0.00089$ ، $p < 0.00090$ ، $p < 0.00091$ ، $p < 0.00092$ ، $p < 0.00093$ ، $p < 0.00094$ ، $p < 0.00095$ ، $p < 0.00096$ ، $p < 0.00097$ ، $p < 0.00098$ ، $p < 0.00099$ ، $p < 0.000001$ ، $p < 0.000002$ ، $p < 0.000003$ ، $p < 0.000004$ ، $p < 0.000005$ ، $p < 0.000006$ ، $p < 0.000007$ ، $p < 0.000008$ ، $p < 0.000009$ ، $p < 0.000010$ ، $p < 0.000011$ ، $p < 0.000012$ ، $p < 0.000013$ ، $p < 0.000014$ ، $p < 0.000015$ ، $p < 0.000016$ ، $p < 0.000017$ ، $p < 0.000018$ ، $p < 0.000019$ ، $p < 0.000020$ ، $p < 0.000021$ ، $p < 0.000022$ ، $p < 0.000023$ ، $p < 0.000024$ ، $p < 0.000025$ ، $p < 0.000026$ ، $p < 0.000027$ ، $p < 0.000028$ ، $p < 0.000029$ ، $p < 0.000030$ ، $p < 0.000031$ ، $p < 0.000032$ ، $p < 0.000033$ ، $p < 0.000034$ ، $p < 0.000035$ ، $p < 0.000036$ ، $p < 0.000037$ ، $p < 0.000038$ ، $p < 0.000039$ ، $p < 0.000040$ ، $p < 0.000041$ ، $p < 0.000042$ ، $p < 0.000043$ ، $p < 0.000044$ ، $p < 0.000045$ ، $p < 0.000046$ ، $p < 0.000047$ ، $p < 0.000048$ ، $p < 0.000049$ ، $p < 0.000050$ ، $p < 0.000051$ ، $p < 0.000052$ ، $p < 0.000053$ ، $p < 0.000054$ ، $p < 0.000055$ ، $p < 0.000056$ ، $p < 0.000057$ ، $p < 0.000058$ ، $p < 0.000059$ ، $p < 0.000060$ ، $p < 0.000061$ ، $p < 0.000062$ ، $p < 0.000063$ ، $p < 0.000064$ ، $p < 0.000065$ ، $p < 0.000066$ ، $p < 0.000067$ ، $p < 0.000068$ ، $p < 0.000069$ ، $p < 0.000070$ ، $p < 0.000071$ ، $p < 0.000072$ ، $p < 0.000073$ ، $p < 0.000074$ ، $p < 0.000075$ ، $p < 0.000076$ ، $p < 0.000077$ ، $p < 0.000078$ ، $p < 0.000079$ ، $p < 0.000080$ ، $p < 0.000081$ ، $p < 0.000082$ ، $p < 0.000083$ ، $p < 0.000084$ ، $p < 0.000085$ ، $p < 0.000086$ ، $p < 0.000087$ ، $p < 0.000088$ ، $p < 0.000089$ ، $p < 0.000090$ ، $p < 0.000091$ ، $p < 0.000092$ ، $p < 0.000093$ ، $p < 0.000094$ ، $p < 0.000095$ ، $p < 0.000096$ ، $p < 0.000097$ ، $p < 0.000098$ ، $p < 0.000099$ ، $p < 0.0000001$ ، $p < 0.0000002$ ، $p < 0.0000003$ ، $p < 0.0000004$ ، $p < 0.0000005$ ، $p < 0.0000006$ ، $p < 0.0000007$ ، $p < 0.0000008$ ، $p < 0.0000009$ ، $p < 0.0000010$ ، $p < 0.0000011$ ، $p < 0.0000012$ ، $p < 0.0000013$ ، $p < 0.0000014$ ، $p < 0.0000015$ ، $p < 0.0000016$ ، $p < 0.0000017$ ، $p < 0.0000018$ ، $p < 0.0000019$ ، $p < 0.0000020$ ، $p < 0.0000021$ ، $p < 0.0000022$ ، $p < 0.0000023$ ، $p < 0.0000024$ ، $p < 0.0000025$ ، $p < 0.0000026$ ، $p < 0.0000027$ ، $p < 0.0000028$ ، $p < 0.0000029$ ، $p < 0.0000030$ ، $p < 0.0000031$ ، $p < 0.0000032$ ، $p < 0.0000033$ ، $p < 0.0000034$ ، $p < 0.0000035$ ، $p < 0.0000036$ ، $p < 0.0000037$ ، $p < 0.0000038$ ، $p < 0.0000039$ ، $p < 0.0000040$ ، $p < 0.0000041$ ، $p < 0.0000042$ ، $p < 0.0000043$ ، $p < 0.0000044$ ، $p < 0.0000045$ ، $p < 0.0000046$ ، $p < 0.0000047$ ، $p < 0.0000048$ ، $p < 0.0000049$ ، $p < 0.0000050$ ، $p < 0.0000051$ ، $p < 0.0000052$ ، $p < 0.0000053$ ، $p < 0.0000054$ ، $p < 0.0000055$ ، $p < 0.0000056$ ، $p < 0.0000057$ ، $p < 0.0000058$ ، $p < 0.0000059$ ، $p < 0.0000060$ ، $p <$

از NBM به سپتوم و قشر نباشد، بلکه به دلیل وسعت تخریب سلول‌های غیر کولینرژیک درون NBM باشد و نیز ممکن است سایر مسیرهای کولینرژیک قاعده جلویی مغز هم تحت تأثیر قرار گرفته باشند. همچنین ممکن است فعالیت آنزیم استیل کولین ترانسفراز درون قشر کاهش یافته باشد [۱۹]. یافته‌های این بخش از تحقیق حاضر با یافته‌های Popovic و همکاران و نیز حیدری و همکاران ۱۳۷۸ مشابه بوده [۱۴]، لذا صحت یافته‌ها تأیید می‌گردد.

Winkler و همکاران نشان دادند که بیماری آلزایمر ناشی از ایجاد بی‌نظمی در سیستم عصبی مرکزی است و سبب تحلیل رفتن تدریجی ادراک و تغییرات شدید رفتاری-شخصیتی می‌شود. تحلیل رفتن نورون‌ها در NBM که انشعابات کولینرژیک را به برخی از نواحی مغز و نیز به نئوکورتکس ارسال می‌نماید، سبب این بیماری می‌شود و به کاهش ادراک منجر خواهد شد. با استفاده از مدل‌های حیوانی این بیماری، چندین پیشرفت در استراتژی‌های درمان کولینرژیک نقص‌های ادراکی ناشی از ضایعه NBM حاصل شد که از جمله آن‌ها استفاده از مهارکننده‌های آنزیم کولین استراز است [۲۰] به دلیل نقش مهم استیل کولین در روند یادگیری، تخریب هسته NBM می‌تواند سبب کاهش میزان فعالیت این نوروتانسمیتر در نواحی مختلف مغز شود. Mesulam و همکاران، Gureviciene Dimppel، نشان دادند که چون استیل کولین نقش مهمی در تنظیم رشد آکسونی و شکل‌پذیری سیناپس‌ها دارد، نقص کولینرژیک در اختلال آلزایمر می‌تواند شکل‌پذیری قشری را همان طور که در قشر افراد پیر به تعویق می‌اندازد، مختل نماید [۲۱، ۱۹، ۱۴]. قشر پیشانی با دریافت انشعابات کولینرژیک از هسته NBM و سایر نواحی دیگر مغز در یادگیری‌های شرطی، (نه فضایی) نقش دارد، به طوری که انسداد گیرنده‌های موسکارینی در قشر پیشانی موش‌های صحرایی با اسکوپولامین به صورت وابسته به دوز، شرطی شدن تأخیری تمیز اشیاء (DCD) را مختل می‌کند [۱۵]. همچنین Kato و همکاران،

نمی‌باشد. در حالی که گروه با ضایعه NBM درمان شده با ۵ میکروگرم، بر خلاف مقادیر ۲/۵ و ۷/۵ میکروگرم فیزیوستیگمین توانسته است کاهش حافظه را نسبت به گروههای با ضایعه NBM درمان نشده و شاهد درمان، افزایش دهد، ولی این کاهش نسبت به آن گروه‌ها معنی‌دار نبوده و نتوانسته است حافظه را به سطح گروه کنترل برساند (نمودار ۳).

بحث

الگوهای تخریب هسته کولینرژیک NBM برای مطالعه نقش سیستم کولینرژیک قشری در عمل هوشیاری و درک به کار می‌رود و بر نقص‌های ادراکی ایجاد شده در بیماری آلزایمر دلالت دارد [۱۶، ۱۲]. نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهند که تخریب الکتریکی NBM باعث کاهش معنی‌داری در روند اکتساب و فراخوانی رفتار اجتنابی فعال می‌شود و تزریق مقادیر ۲/۵، ۵، و ۷/۵ میکروگرم فیزیوستیگمین در میکرولیتر درون قشر پیشانی حیوان‌ها آلزایمری، موجب اثرات منفی شده و کاهش بیشتری در پیشرفت یادگیری ایجاد نموده است.

Popovic و همکاران نشان داده‌اند که تخریب NBM، موجب کاهش یادگیری فضایی درون ماز شعاعی (Radial Maze) و نیز کاهش یادگیری اجتنابی غیر فعال و فعال، درون دستگاه آموزش رفتاری (Shuttle Box) می‌شود [۱۸-۱۷]. با استفاده از نوروتوکسین‌های مختلف برای تخریب شیمیایی NBM و ایجاد مدل‌های تجربی بیماری آلزایمر، مشخص گردید که کاربرد نوروتوکسین‌های مختلف، اثرات NBM متغروتی در ایجاد اختلال یادگیری دارند. مثلاً تخریب NBM با ایبوتونیک اسید در مقایسه با کوئیسکوالیک اسید، نقص شدیدتری را در یادگیری فضایی درون ماز آبی (Water Maze) ایجاد نموده است، هر چند که کوئیسکوالیک اسید کاهش شدیدتری را در فعالیت آنزیم استیل کولین ترانسفراز قشری ایجاد می‌کند. البته ممکن است که نقص ادراکی به دنبال تخریب شیمیایی NBM، به علت تخریب انشعابات کولینرژیک

فیزیوستیگمین، آموزش فضایی موش‌های صحرایی با ضایعه NBM را بیشتر مختل نمود [۲۳] که با نتایج مطالعه حاضر مطابقت می‌نماید. اگر چه با تجویز فیزیوستیگمین جریان خون مختل شده نواحی مختلف مغز به ویژه قشر پیشانی ناشی از بروز بیماری آلزایمر تا حدی یا به طور کامل بهبود می‌باید [۲۴-۲۸]، اما این یافته‌ها نشان می‌دهد که برای استفاده از دوزهای مختلف این دارو برای درمان بیماری آلزایمر محدودیت وجود دارد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه توضیح دهنده عدم وجود ارتباط کولینرژیک میان NBM و قشر پیشانی و امکان استفاده درمانی از فیزیوستیگمین در بیماری آلزایمر می‌باشد. انشعابات کولینرژیک NBM به قشر پیشانی در حیوانات ضایعه دیده، علی‌رغم مهار کولین استراز در قشر پیشانی شدت اختلال یادگیری را به طور معنی‌داری افزایش داد و این نشان می‌دهد که احتمالاً علاوه بر استیل کولین، سیستم‌های نوروترانسミتری دیگری مانند گلوتامات، در این ناحیه از قشر پیشانی مغز وجود دارند که با تخریب NBM تحت تأثیر قرار گرفته و موجب شدیدتر شدن نقص فرآگیری ناشی از ضایعه NBM می‌شوند.

تشکر و قدردانی

از آقای سید محمد تقی منصوری دانشجوی دکترای فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و آقای سلطانعلی ایرانپاک کارمند مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز که در این تحقیق ما را یاری نمودند سپاسگزاری می‌شود.

نشان دادند که اندازه ناحیه ضایعه دیده در هسته NBM به صورت دوطرفه، ارتباط شدیدی با میزان استیل کولین آزاد شده در قشر پیشانی دارد [۱۷].

حیدری و همکاران ۱۳۷۸، نشان دادند آمیگدال که به عنوان یکی از جایگاه‌های هدف ارسال انشعابات کولینرژیک از NBM می‌باشد نیز در یادگیری و حافظه نقش دارد و تزریق مقادیر ۵ و ۷ میکروگرم فیزیوستیگمین در میکرولیترهای آمیگدال می‌تواند نقص یادگیری و حافظه حاصل از تخریب NBM را به طور معنی‌داری بهبود بخشد. در حالی که مقادیر ۱/۲۵ و ۲/۵ میکروگرم بر بهبود آن اثر معنی‌داری نداشته است اما مقدار ۱۰ میکروگرم فیزیوستیگمین بر یادگیری و حافظه حیوانات آلزایمری اثر منفی داشت [۱۵-۱۷].

نتایج این تحقیق پیشنهاد می‌کند که تزریق داخل قشر پیشانی فیزیوستیگمین به منظور مهار موضعی آنژیم استیل کولین استراز، نقص یادگیری حاصل از تخریب NBM را به طور معنی‌داری بهبود نبخشیده زیرا احتمال دارد که انشعابات کولینرژیک NBM به قشر پیشانی در حیوانات ضایعه دیده، علی‌رغم مهار کولین استراز در قشر، شدت اختلال یادگیری را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد و این نشان دهنده آن است که احتمالاً علاوه بر استیل کولین، سیستم‌های نوروترانسミتری دیگری مانند گلوتامات در قشر مغز وجود دارند که با تخریب NBM تحت تأثیر قرار گرفته و موجب شدیدتر شدن نقص فرآگیری می‌شوند [۲۲]. Mandel و همکاران (۱۹۹۸) اثر دوزهای مختلف تجویز محیطی فیزیوستیگمین بر آموزش فضایی موش‌های صحرایی با ضایعه NBM را درون ماز آبی مطالعه کردند، و مشخص نمودند که تجویز دوز بالاتر از ۰/۱۹ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن

References

- [1] Wilson WJ, Cook JA. Cholinergic manipulations and passive avoidance the rat: effects on acquisition and recall. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 1994; 54(4): 377-91.

- [2] Lawrence AD, Sahakian BJ. The cognitive psychopharmacology of Alzheimer's disease: focus on cholinergic systems. *Neurochem Res*, 1998; 23(5): 787-94.

- [3] Camacho F, Smith CP, Vargas HM, Winslow JT. Alpha2 – adreceptor antagonists potentiate acetylcholinesterase inhibitor effects on passive avoidance learning in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 1996; 124(4): 347-54.
- [4] Butt AE, Hodge GK. Simple and configural association learning in rats with bilateral quisqualic acid lesions of the nucleus basalis magnocellularis. *Behav Brain Res*, 1997; 89(1-2): 71-85.
- [5] Wellam CL, Lougo SF. Maze learning and morphology of frontal cortex in adult aged basal forebrain-lesioned rats. *Neurosci*, 1995; 109(5): 837-50.
- [6] Nakamura S, Ishihara T. Task-dependent memory loss and recovery following unilateral nucleus basalis lesion: behavioral and neurochemical correlation. *Behav Brain Res*, 1990; 39(2): 113-22.
- [7] Kandel ER, Schwartz H. Principles of neural science, chapter 62, 4th ed: 2000; pp: 1227-46.
- [8] Asthana S, Greig NH, Hegedus L, Halloway HH, Raffaele KC, Schapiro MB, et al. Clinical pharmacokinetics of physostigmine in patients with Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Therapy*, 1995; 58(3): 299-309.
- [9] Katheen P. The complete drug reference martindale. Vol.2, 32th ed: 1999; 1395-6.
- [10] Schliebs R, Rossner S, Bigl V. Immunolesion by 192 IgG-saporin of rat basal forebrain cholinergic system: a useful tool to produce cortical cholinergic dysfunction. *Prog Brain Res*, 1996; 109: 253-64.
- [11] Kato H, Aikawa H, Shinohara Y. The effect of lesions in the nucleus basalis of Meynert and physostigmine on rat frontal cortex acetylcholine level. *Tokai J Exp Clin Med*, 1999; 24(3): 125-30.
- [12] Popovic N, Popovic M, Jovanova Nesic K, Bokonjic D, Kostic VS, Sternic N, et al. Effect of neural transplantation on depressive behavior in rats with lesioned nucleus basalis magnocellularis. *Int J Neurosci*, 2002; 112(1): 105-15.
- [13] Vale-Martinez A, Guillazo-Blanch G, Marti-Nicolovius, Nadal R, Arevalo- Garcia R, et al. Electrolytic and ibotenic acid lesions of nucleus basalis magnocellularis interrupt long-term retention, but not acquisition of two-way active avoidance, in rats. *Exp Brain Res*, 2002; 142(1): 52-66.
- [14] Gureviciene I, Ikonen S, Gurevicius A, Sarkaki A, Van Groen T, Pussinen R, et al. Normal induction but accelerated decay of LTP in APP+PS1 transgenic mice. *Neurobiol Dis*, 2004; 15: 188-95.
- [۱۵] حیدری ا، سرکاکی ع، زاهدی اصل ص. اثر تزریق داخل آمیگدال فیزیوتیکمین بر یادگیری و حافظه فضایی مدل حیوانی بیماری آلزایمر در موش صحرابی. (پایان نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی، ۱۳۷۸، اهواز).
- [16] Mallet PE, Beninger RJ, Flesher SN, Jhamandas K, Boegman RJ. Nucleus basalis lesions: implication of basoamygdaloid cholinergic pathways in memory. *Brain Res Bull*, 1995; 36(1): 51-6.
- [۱۷] عصایی ر، سرکاکی ع، زاهدی اصل ص. اثر تجویز آلامینیوم داخل هیپوکامپی بر یادگیری به روش اجتنابی فعال در موش صحرابی. (پایان نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی، ۱۳۷۷، اهواز).
- [18] Popovic M, Popovic N, Jovanova-Nesic K, Bokonjic D, Dobric S, Kostic VS, et al. Effect of physostigmine and verapamil on active avoidance in an experimental model of Alzheimer's disease. *Int J Neurosci*, 1997; 92(1-2): 87-93.
- [19] Mesulam MM. Some cholinergic themes related to Alzheimer's disease: synaptology of the nucleus basalis, location of m2 receptors, interaction with amyloid metabolism, and perturbation of cortical plasticity. *J Physiol Paris*, 1998; 92(3-4): 293-8.
- [20] Winkler J, Thal LJ, Gage FH, Fisher LJ. Cholinergic strategies for Alzheimer's disease. *J Mol Med*, 1998; 76(8): 555-67.
- [21] Dimpfel W. Pharmacological modulation of cholinergic brain activity and its reflection in special EEG frequency ranges from various brain areas in the freely moving rat (Tele-Stereo-EEG). *Eur Neuropharm*, 2005; 15(6): 673-82.
- [22] Dijk SN, Francis PT, Stratmann GC, Bowen DM. Cholinomimetics increase glutamate outflow via an action on the corticostriatal pathway: implications for Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 1995; 65(5): 2165-9.
- [23] Mandel RJ, Thal LJ. Physostigmine improves water maze performance following nucleus basalis magnocellularis lesions in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1988; 96(3): 421-5.
- [24] Prohovnik I, Arnold SE, Smith G, Lucas LR. Physostigmine reversal of scopolamine-induced hypofrontality. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1997; 17(2): 220-8.
- [25] Blin J, Ivanoiu A, Coppens A, De Volder A, Labar D, Michel C, Laterre EC. Cholinergic neurotransmission has different effects on cerebral glucose consumption and blood flow in young normals, aged normals and Alzheimer's disease patients. *Neuroimage*, 1997; 6(4): 335-43.
- [26] Peruzzi P, von Euw D, Lacombe P. Differentiated cerebrovascular effects of physostigmine and tacrine in cortical areas deafferented from the nucleus basalis magnocellularis suggest involvement of basocortical projections to microvessels. *Ann N Y Acad Sci*, 2000; 903: 394-406.
- [27] Paxinos G, Watson C, The rat brain in stereotaxic coordinates. 2nd ed, Orlando, Academic Press, 1986
- [۲۸] سرکاکی ع، کیاست ا، بدوفی م. اثر تزریق داخل سپتوم میانی فیزیوتیکمین بر EEG هیپوکامپی و حافظه فضایی در مدل حیوانی بیماری آلزایمر. مجله علوم پایه پزشکی ایران، ۱۳۸۵، جلد ۹، شماره ۱، صفحات: ۲۴-۳۳