

تأثیر تزریق حاد نورهارمان بر یادگیری و حافظه فضایی موش صحرائی

محمدحسین اسماعیلی^{1*}؛ هاشم حق دوست¹؛ محمد صوفی آبادی¹؛ ایدا لطفی¹؛ مهشید نجفی¹؛ منا حسینی²؛ مریم آشوری آقابابائی²؛ ربابه امانی گورجی²؛ فائزه موسوی³

چکیده

زمینه: با وجود این که بتاکاربولین های اندوژن (موجود در خون) و آگزوژن (موجود در سیگار) اثرات نورو توكسیك از خود نشان می دهند به تازگی مشخص شده که بعضی از این ترکیبات بر روی سیستم دوپامینرژیک اثر تحریکی دارند و ضمن افزایش سطح دوپامین هیپوکامپ باعث بهبود حافظه می شوند. هدف این تحقیق بررسی اثرات تزریق حاد نورهارمان به عنوان آگونیست معکوس گیرنده بنزودیازپینی بر یادگیری و حافظه فضایی در ماز آبی بود.

روش ها: 40 موش ماده و 40 موش نر صحرائی 250-200 گرمی به 5 گروه کنترل و الکل و نورهارمان (1، 2 و 4 میلی گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. گروه الکل و نورهارمان در روز پنجم آموزش، 30 دقیقه قبل از آزمون و در روز هشتم 30 دقیقه قبل از آزمون، پروب الکل اتانول (0/2 میلی لیتر) و نورهارمان را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. تمام موش ها به کمک ماز آبی تحت آزمون یادگیری و حافظه قرار گرفتند.

یافته ها: نتایج نشان داد که تزریق حاد نورهارمان به هر دو جنس (نر و ماده) در دوز کم 1 و 2 میلی گرم بر کیلوگرم به صورت وابسته به دوز یادگیری و حافظه را بهبود می بخشد درحالی که در 4 میلی گرم بر کیلوگرم یادگیری و حافظه را مختل می کند. نتیجه گیری: اثرات نورهارمان بر حافظه و یادگیری وابسته به دوز است و ارتباطی با جنس ندارد. گرچه نورهارمان در دوز کم برای یادگیری و حافظه مفید است ولی در دوز بالا یادگیری و حافظه را مختل می کند.

کلیدواژه ها: بتاکاربولین، نورهارمان، یادگیری، حافظه فضایی

«دریافت: 1393/7/7 پذیرش: 1393/8/20»

1. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

2. گروه مامایی، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

3. گروه هوشبری، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

*عهده دار مکاتبات: قزوین، خیابان باهنر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، گروه فیزیولوژی، تلفن: 028-33336001-2

Email: esmail66@yahoo.com

مقدمه

بنزودیازپین ها عمل می کنند. نشان داده شده است که آگونیست های گیرنده های بنزودیازپینی به ویژه بنزودیازپین ها خواص ضد اضطرابی (anxiolytic) و فراموشی آوری (amnesic properties) دارند درحالی که آگونیست های معکوس گیرنده های بنزودیازپینی از قبیل بتا-کاربولین (β -carboline) برعکس از خود خواص اضطراب زایی و افزایش میزان یادگیری نشان می دهند (1)، 4 و 5. بتا-کاربولین ها (هارمان و هارمالین و نورهارمان) که به صورت آگزوژن در گوشت، میوه های مختلف، دود

عمل گیرنده GABA-A که یک پتاسیم غشایی است می تواند به وسیله چندین دسته دارویی از جمله بنزودیازپین ها تعدیل شود (1). چندین سایت تعدیلی (modulatory sites) بر روی گیرنده GABA-A وجود دارد که داروهای زیادی از جمله بنزودیازپین ها از طریق آن ها بر مغز اثر می گذارند (2). سه نوع تعدیل کننده الوستریک شامل مثبت (آگونیست)، خنثی (انتاگونیست) و منفی (آگونیست معکوس) از طریق محل اتصال

را تا حدود زیادی تأیید می‌کند (1). گرچه نتایج عکس این نیز گزارش شده است (14 و 15). به‌عنوان مثال مشخص شده است که تحریک مسیر الیوو سربلار مخچه به‌وسیله هارمالین باعث اختلال در حافظه و یادگیری فضایی می‌شود (14). اثرات داروهای بنزودیازپینی بر یادگیری و حافظه مثل بسیاری از داروها وابسته به دوز و جنس است (16). به‌عنوان مثال پرازولام فقط در خانم‌ها می‌تواند با تأثیر گذاشتن بر محور هیپوتالاموس هیپوفیز باعث افزایش کورتیزول پلاسما و بهتر عمل کردن اعمال ذهنی شود (17). حال سؤال اساسی این است که نورهارمان به‌عنوان یک بتاکاربولین و یک آگونیست معکوس گیرنده بنزودیازپینی باعث بهبود یادگیری و حافظه می‌شود یا برعکس یادگیری و حافظه را مختل می‌کند؟ آیا اثرات آن وابسته به دوز است یا وابسته به جنس؟ از این رو در تحقیق پیش رو سعی شد اثرات تزریق حاد درون صفاقی نورهارمان با دوزهای مختلف بر یادگیری و حافظه فضایی موش‌های نر و ماده مورد ارزیابی قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی در سال 1392 در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد. تعداد 40 موش نر و 40 موش ماده ویستار (تهیه شده از مؤسسه رازی) که وزن 200-250 گرم داشتند در 5 گروه (8 موش در هر گروه) مورد آزمایش قرار گرفتند. موش‌ها در 10 قفس جداگانه (8 موش در هر قفس بزرگ) در شرایط استاندارد از نظر دما (23 ± 2 درجه سانتی‌گراد) و نور نگهداری شدند. در طول مدت آزمایش موش‌ها آب و غذای طبیعی خود را آزادانه دریافت می‌کردند. گروه‌های مورد آزمایش به شرح ذیل بودند: 1- کنترل، 2- الکل، 3- نورهارمان با دوز یک، 4- نورهارمان با دوز دو و 5- نورهارمان با دوز چهار میلی‌گرم بر کیلوگرم. گروه الکل و گروه‌های نورهارمان در روزهای پنجم و هشتم آموزش 30 دقیقه

سیگار و تنباکو و مشروبات الکلی وجود دارند، به‌صورت اندوژن نیز در بدن یافت می‌شوند (6). این بتاکاربولین‌های داخلی و خارجی و برخی از متابولیت‌های آن‌ها اثرات نوروتوکسیک از خود نشان می‌دهند و تصور می‌شود که گیرنده‌های بنزودیازپینی و ایمیدازولین را تحت تأثیر قرار می‌دهند (7). این ترکیبات همچنین می‌توانند گیرنده‌های سروتونینی را فعال نموده و آنزیم مونوآمینواکسیداز (MAO) و مبادله‌گر یون‌های سدیم-هیدروژن را مهار نمایند (6 و 7). به‌دلیل آن‌که سطوح بالای پلاسمایی از این ترکیبات در افراد سیگاری، هروئینی، بیماران دچار لرزش عضلانی و همچنین پارکینسونی شناسایی شده است، تصور می‌شود که نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی برخی از اختلالات سیستم عصبی مرکزی از جمله پارکینسون داشته باشد (6). با این حال بعضی از محققین نشان داده‌اند که بعضی از این ترکیبات در دوز کم بر روی سیستم دوپامینرژیک اثر تحریکی دارند و ضمن افزایش سطح دوپامین، تکثیر دندریت‌ها و سیناپس‌ها در هیپوکامپ، باعث بهبود یادگیری و حافظه می‌شوند (1 و 8). در حال حاضر این یافته باعث تمرکز تحقیقات بر روی اثر تحریکی و حفاظتی بتاکاربولین‌ها بر سیستم دوپامینرژیک و استفاده بالقوه از آن به‌عنوان داروی ضد آلزایمر شده است. نشان داده شده است که بتاکاربولین‌ها در دوز بالا تشنج‌زا، در دوز متوسط اضطراب‌زا و در دوز کم تقویت‌کننده یادگیری می‌باشند (1 و 9). گزارش شده است که بنزودیازپین‌ها از جمله دیازپام و لورازپام باعث هر دو نوع فراموشی قبلی و بعدی در موش (مدل ماز آبی) و انسان می‌شوند (10 و 11). برعکس آنتاگونیست‌های بنزودیازپینی از قبیل فلومازینیل و نورهارمان، اختلال حافظه و یادگیری ایجادشده توسط داروهای بنزودیازپینی را بهبود می‌بخشند (12 و 13). بنابراین آگونیست‌های معکوس آن‌ها از جمله نورهارمان شاید بتواند در جهت معکوس، داروهای بنزودیازپینی حافظه و یادگیری را تقویت کند. شواهد تحقیقاتی جدید موجود نیز این مسأله

در روز هشتم در بین گروه‌ها با هم مقایسه شد. در تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آنوای یک‌طرفه (و آزمون تعقیبی توکی) استفاده شد. همه آزمایشات مطابق با کتاب راهنما برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی نشریه شماره 80-23 مؤسسه ملی سلامت تجدیدنظر شده سال 1996 (1375) انجام شد.

یافته‌ها

1- اثر نورهارمان بر یادگیری فضایی:

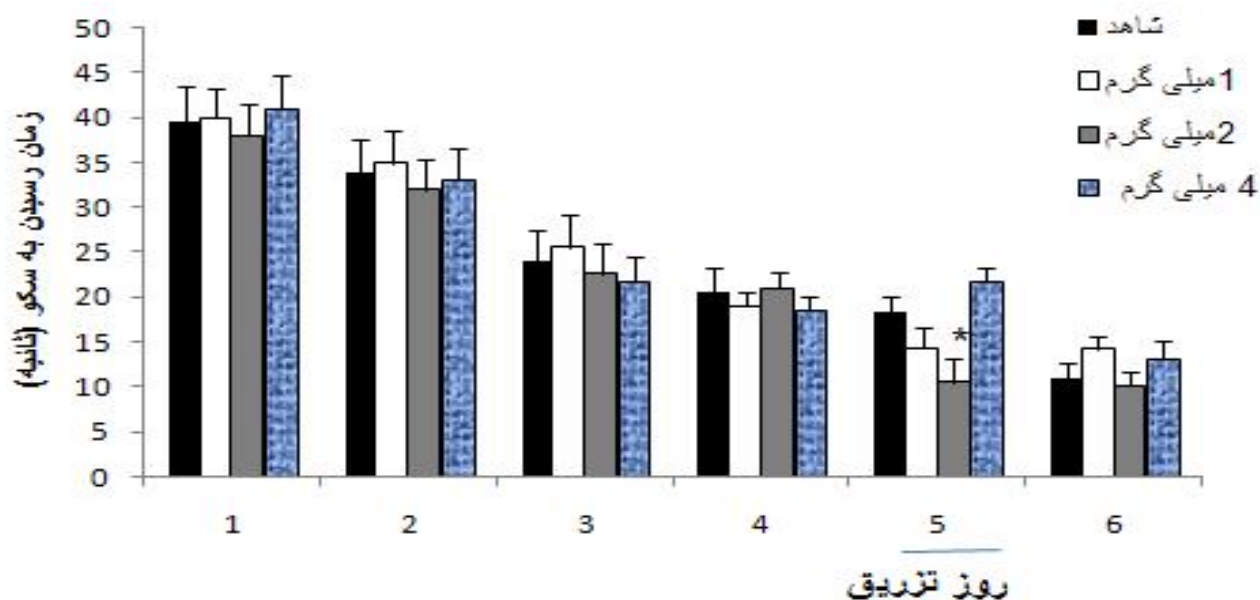
در گروه کنترل در هر دو جنس به تدریج که موش‌ها به روزهای آخر آزمون نزدیک می‌شدند مدت زمان لازم و مسافت طی شده جهت یافتن سکوی نجات زیر آب کاهش و سرعت حرکت حیوان افزایش می‌یافت. بین گروه کنترل و گروه الکل در هر دو جنس در بررسی زمان لازم و مسافت طی شده جهت یافتن سکوی نجات تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P < 0/05$). به عبارت دیگر تزریق الکل اتانول (0/2 میلی لیتر) به عنوان حلال نورهارمان، تأثیری بر میزان یادگیری حیوانات نداشت به همین خاطر در ادامه مطالعه از گروه الکل به عنوان گروه شاهد استفاده شد و بقیه گروه‌ها با این گروه سنجیده شدند. در روز پنجم 30 دقیقه قبل از آموزش، نورهارمان به موش‌های نر و ماده تزریق و اثرات تزریق حاد آن بر یادگیری موش‌ها در هر دو جنس جداگانه مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که تزریق نورهارمان در دوز کم (1 و 2 میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت وابسته به دوز یادگیری را بهبود می‌بخشد در حالی که دوز بالای آن (4 میلی گرم بر کیلوگرم) یادگیری را مختل می‌کند. اختلاف گروه نورهارمان 2 با گروه شاهد در روز تزریق (روز پنجم) معنادار بود ($P < 0/037$). به عبارت دیگر در روز پنجم گروه نورهارمان 2 میلی گرم بر کیلوگرم، سریعتر از گروه شاهد سکو را پیدا کردند. در این قسمت اختلاف معناداری بین دو جنس مشاهده نشد و نتایج در هر دو جنس یکسان بود (نمودار 1).

قبل از آزمون پروب الکل اتانول (0/2 میلی لیتر) و نورهارمان (سیگما آمریکا) با دوز 1، 2 و 4 میلی گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی دریافت کردند (18). برای ارزیابی یادگیری و حافظه فضایی حیوان از ماز آبی موریس استفاده شد که یک تانک آب با قطر 180 و عمق 60 سانتی متر است و تا نیمه از آب پر می‌شود و یک سکوی نجات با قطر 10 سانتی متر در یکی از چهار ربع آن 1 سانتی متر زیر سطح آب قرار گرفته است. این مجموعه از طریق دوربین ردیابی و اطلاعات مربوط به آزمایش در کامپیوتر ذخیره و آنالیز می‌گردد. حداکثر زمانی که حیوان جهت پیدا کردن سکو در اختیار دارد 60 ثانیه است. در صورتی که حیوان در طول این مدت سکو را پیدا نکرد با دست به سمت سکو هدایت می‌شود و به مدت 10 ثانیه روی آن قرار می‌گیرد، تا موقعیت سکو نسبت به علائم نصب شده در آزمایشگاه را به خاطر بسپارد. در صورتی که حیوان سکو را پیدا کند همزمان با قرارگیری حیوان روی سکو، عمل ضبط دوربین متوقف می‌شود. این آزمایش به مدت 6 روز و هر روز 4 بار با فاصله 10 دقیقه تکرار می‌شود. در این مراحل روند یادگیری حیوان بر اساس مدت زمان سپری شده و مسافت طی شده و سرعت حرکت حیوان جهت یافتن سکو سنجیده می‌شود. 48 ساعت بعد از مرحله آموزش، تست پروب انجام می‌شود؛ بدین صورت که پس از برداشتن سکو حیوان از یکی از جهات درون ماز رها می‌شود. این آزمایش بر این اساس است که با فرض این که حیوان محل سکو را به خاطر سپرده باید بیشترین زمان و مسافت را در ربع محل قرارگیری سکو بماند. این مرحله برای هر حیوان یک بار تکرار می‌شود که مدت آن 60 ثانیه است. مدت زمان و مسافت طی شده در ربع محل قرارگیری سکو، معیار و میزان سنجش حافظه است. برای بررسی یادگیری مدت زمان رسیدن به سکو و مسافت طی شده و سرعت حرکت حیوان جهت یافتن سکو در مدت 6 روز یادگیری در بین گروه‌ها با هم مقایسه شد. برای بررسی حافظه، مدت زمان حضور و مسافت طی شده در ربع سکوی هدف

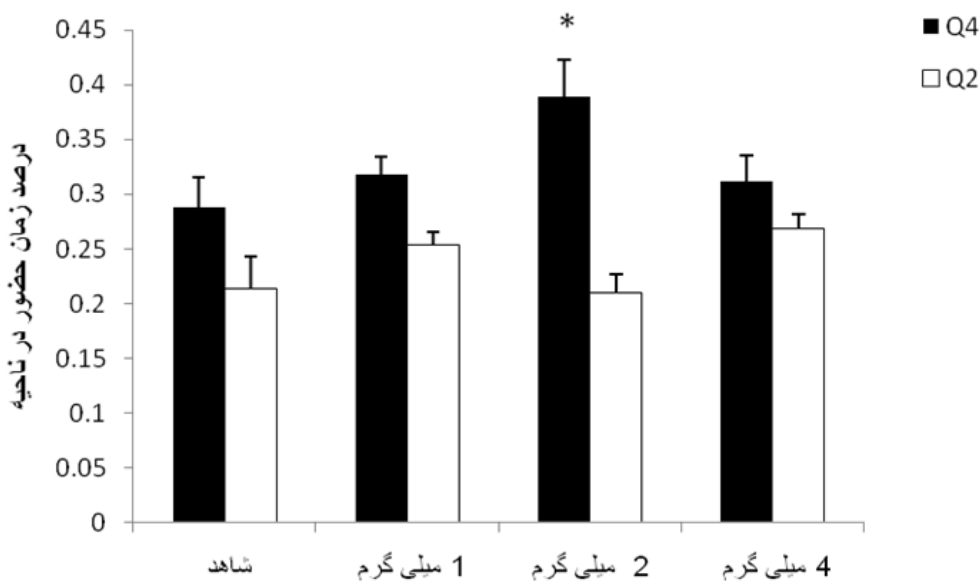
2- اثر نورهارمان بر حافظه فضایی

آزمایش پروب 48 ساعت بعد از آخرین مرحله آموزش یعنی روز هشتم انجام شد. در روز هشتم مجدداً نورهارمان با دوزهای 1، 2 و 4 میلی‌گرم بر کیلوگرم 30 دقیقه قبل از آزمون پروب به موش‌ها تزریق و اثرات تزریق حاد آن بر حافظه حیوانات مورد بررسی قرار گرفت. در این مرحله نورهارمان تا دوز 2 میلی‌گرم بر کیلوگرم، درصد زمان طی شده در ربع هدف و مسافت طی شده در ربع هدف و دفعات ورود به ناحیه هدف را افزایش داد ولی دوز 4 میلی‌گرم بر کیلوگرم بر عکس این سه پارامتر را کاهش داد. بنابراین نورهارمان در دوز کم (1 و 2 میلی‌گرم بر کیلوگرم) حافظه فضایی موش‌ها را بهبود بخشیده ولی دوز بالای نورهارمان (4 میلی‌گرم بر

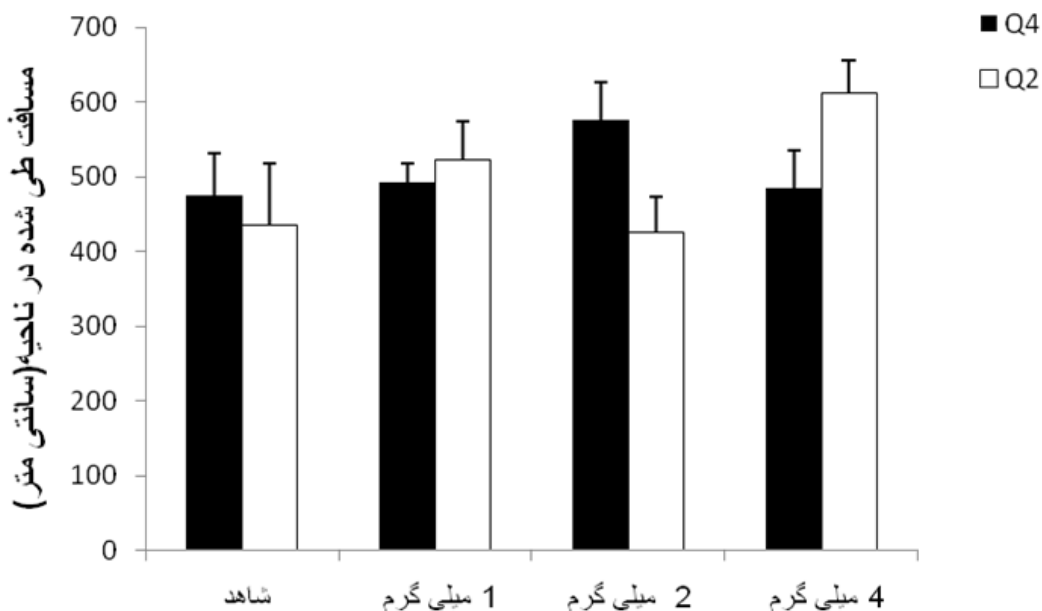
کیلوگرم) برعکس حافظه حیوانات را مختل نموده بود، چراکه موش‌های گروه نورهارمان 2 میلی‌گرم بر کیلوگرم مدت‌زمان و مسافت بیشتری را نسبت به گروه کنترل در ربع محل قرارگیری سکو (ربع هدف) طی کردند به گونه‌ای که در پارامتر درصد زمان طی شده در ناحیه هدف، اختلاف این گروه با گروه کنترل معنادار بود ($P < 0/044$) ولی موش‌های گروه نورهارمان 4 میلی‌گرم بر کیلوگرم برعکس مدت‌زمان و مسافت کم‌تری را نسبت به گروه کنترل در ربع محل قرارگیری سکو (ربع هدف) طی کردند. در این مرحله نیز اختلاف معناداری بین دو جنس مشاهده نشد و نتایج در هر دو جنس یکسان بود (نمودار 4-2).



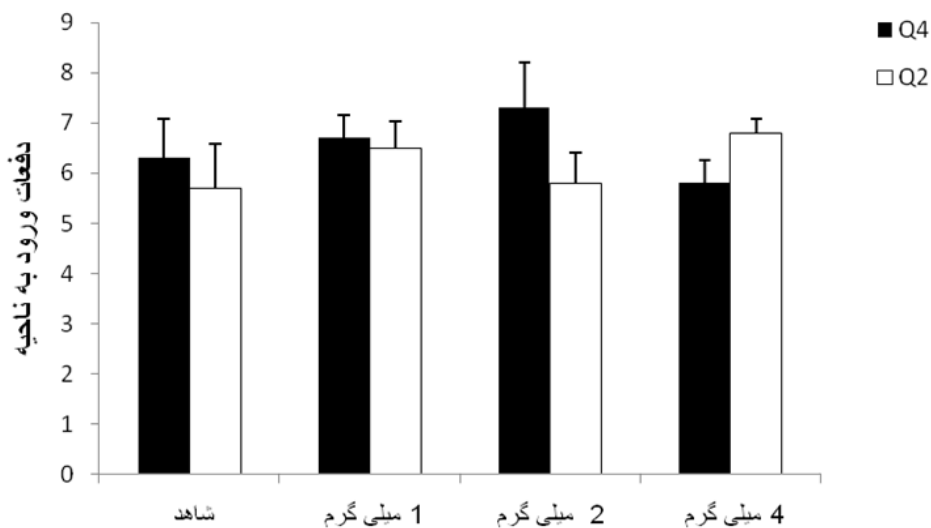
نمودار 1- مقایسه مدت‌زمان لازم جهت یافتن سکو بین گروه‌های نورهارمان (1، 2 و 4 میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه شاهد در مدت شش روز آموزش. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار میانگین نشان داده شده است. در روز پنجم (روز تزریق) فقط اختلاف بین گروه نورهارمان 2 میلی‌گرم بر کیلوگرم) با گروه کنترل معنادار بود. * ($P < 0/037$)



نمودار 2- مقایسه درصد زمان طی شده در ناحیه هدف (Q4) و ناحیه مقابل آن (Q2) در گروه‌های مورد آزمایش. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار میانگین نشان داده شده است. فقط اختلاف بین گروه نورهارمان (2 میلی گرم بر کیلوگرم) با گروه شاهد معنادار بود (* $P < 0/044$)



نمودار 3- مقایسه مسافت طی شده در ناحیه هدف (Q4) و ناحیه مقابل آن (Q2) در گروه‌های مورد آزمایش. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار میانگین نشان داده شده است.



نمودار 4 - مقایسه دفعات ورود به ناحیه هدف (Q4) و ناحیه مقابل آن (Q2) در گروه‌های مورد آزمایش. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار میانگین نشان داده شده است.

بحث

کاهش می‌دهند، موجب اختلال در یادگیری و حافظه و همچنین هر دو نوع فراموشی قبلی و بعدی می‌شوند (10) و (11). برعکس، آنتاگونیست‌های بنزودیازپینی از قبیل فلومازنیل که باعث افزایش سطح هوشیاری می‌شوند، اختلال حافظه و یادگیری ایجاد شده توسط داروهای بنزودیازپینی را بهبود می‌بخشند (12). بنابراین می‌توان انتظار داشت که نورهارمان به‌عنوان آنتاگونیست معکوس گیرنده‌های بنزودیازپینی ضمن افزایش سطح هوشیاری، حافظه و یادگیری را بهبود بخشد. از این نظر نتایج مطالعه حاضر با نتایج محققینی که نشان داده‌اند داروهای بنزودیازپینی موجب اختلال در یادگیری و حافظه و برعکس آنتاگونیست‌های بنزودیازپینی باعث بهبود یادگیری و حافظه می‌شوند، همخوانی دارد (12 و 13). نتایج مطالعه حاضر همچنین با نتایج گراس و همکاران مطابقت داشت. آن‌ها نشان دادند 9- متیل کاربولین (برخلاف بسیاری از بتاکاربولین‌های دیگر که اثرات نوروتوکسیک از خود نشان می‌دهند) بر نورون‌های دوپامینرژیک در محیط کشت سلولی اثر تحریکی دارد و تزریق زیرجلدی مزمن 10 روزه این دارو در موش‌ها

نتایج تحقیق ما نشان داد که تزریق حاد نورهارمان در دوزهای کم 1 و 2 میلی‌گرم بر کیلوگرم، یادگیری و حافظه فضایی را تا حدودی بهبود می‌بخشد ولی دوز بالای آن یعنی 4 میلی‌گرم بر کیلوگرم برعکس، یادگیری و حافظه فضایی را مختل می‌کند. این یافته با نتایج محققینی که نشان داده‌اند بتاکاربولین‌ها در دوز کم باعث بهبود یادگیری و حافظه می‌شوند همخوانی دارد (1 و 8). اگر حافظه به معنای یادآوردن اطلاعات باشد باید این اطلاعات ابتدا دریافت شوند و دریافت اطلاعات تحت تأثیر سطح هوشیاری (arousal level) است و فعالیت طبیعی سیستم‌های واسطه‌های عصبی مغز برای این امر لازم است. می‌توان پیش‌بینی کرد هر ماده‌ای که سطح هوشیاری را کاهش دهد، سبب اختلال در روند طبیعی یادگیری و حافظه خواهد شد و برعکس هر ماده‌ای که سبب افزایش سطح هوشیاری شود سبب بهبود یادگیری و حافظه نیز خواهد شد. در این رابطه محققین نشان داده‌اند داروهای بنزودیازپینی (از جمله دیازپام) که سطح هوشیاری را

می‌بخشد (1 و 8). این دارو در دوز بالا با اثر سمیتی که برای نورون‌ها دارد مشابه هارمالین در دوز بالا باعث اختلال بیشتر در یادگیری و حافظه فضایی موش‌ها می‌شود (14 و 15). از طرف دیگر بعضی از محققین اخیراً نشان داده‌اند که بتاکاربولین‌ها از طریق کاهش وابسته به دوز سطح آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز باعث کاهش سطح میزان نیتریک اکساید پلازما می‌شوند (21). نیتریک اکساید به‌عنوان یک پیامبر ثانویه در سیستم عصبی در ایجاد تقویت طولانی‌مدت (LTP) نقش دارد (22 و 23). مطالعه‌های زیادی نشان داده‌اند که نیتریک اکساید به همراه بتاکاربولین‌ها در یادگیری و حافظه وابسته به هیپوکامپ دخالت دارد. شاید نوروهارمان در غلظت بالا از طریق مهار نیتریک اکساید سنتتاز و اختلال در عمل سیستم نیتریک اکساید باعث اختلال بیشتر در یادگیری و حافظه موش‌ها شده است.

نتیجه‌گیری

نوروهارمان گرچه در دوز بالا باعث اختلال در یادگیری و حافظه موش‌ها می‌شود ولی در دوز کم، یادگیری و حافظه را در موش‌ها بهبود می‌بخشد و بنابراین ممکن است در درمان بیماران الزایمری مفید باشد. برای مشخص شدن مکانیسم مولکولی و عصبی نحوه عمل نوروهارمان و تأثیرات درمانی آن در بیماران الزایمری نیاز به تحقیقات بیشتر و کارآزمایی بالینی در آینده دارد.

ضمن بهبود یادگیری فضایی باعث افزایش سطح دوپامین و افزایش میزان تکثیر دندریت‌ها و سیناپس‌ها در هیپوکامپ می‌شود (8). در مطالعه حاضر نوروهارمان در دوز بالا یعنی 4 میلی‌گرم بر کیلوگرم، یادگیری و حافظه موش‌ها را تا حدودی مختل کرد. برخی مطالعات نیز نشان داده‌اند تحریک مسیر اولیوسریلار مخچه توسط هارمالین (یکی دیگر از بتاکاربولین‌ها) باعث اختلال در یادگیری و حافظه فضایی می‌شود (14). به این ترتیب مسیر اولیوسریلار باید فعالیت طبیعی خود را داشته باشد تا یادگیری و حافظه روند طبیعی و مطلوبی خود را طی کند چنانچه این مسیر تحریک یا مهار شود، حافظه و یادگیری مختل می‌شود. همچنین گزارش شده است که هارمالین در دوز 10 میلی‌گرم بر کیلوگرم از طریق فعال کردن زیتون تحتانی موجب اختلال در زمان بستن پلک (rabbit's nictitating) می‌شود (14). یافته‌های پژوهش حاضر همچنین با نتایج پژوهش‌هایی که نشان داده‌اند هارمان از طریق اختلال در سیستم دوپامینرژیک و کولینرژیک باعث اختلال در حافظه شده و موجب فراموشی می‌شود، همخوانی دارد (19 و 20). احتمالاً نوروهارمان مورد استفاده در این تحقیق نیز در دوز کم با اثر ضدالتهابی و محافظت‌کنندگی که برای نورون‌های مغز دارد، باعث افزایش سطح دوپامین و افزایش میزان تکثیر دندریت‌ها و سیناپس‌ها در هیپوکامپ و سایر نقاط مهم درگیر در فرایند یادگیری و حافظه موش‌ها می‌شود و از این طریق یادگیری و حافظه را در موش‌ها بهبود

References

1. Samardžić J, Strac DŠ, Obradović M, Oprić D, Obradović DI. DMCM, a benzodiazepine site inverse agonist, improves active avoidance and motivation in the rat. *Behav Brain Res.* 2012; 235(2):195-9.
2. Korpi ER, Gründer G, Lüddens H. Drug interactions at GABA(A) receptors. *Prog Neurobiol.* 2002; 67(2):113-59.
3. Chebib M, Johnston GA. GABA-activated ligand gated ion channels: medicinalchemistry and molecular biology. *J Med Chem.* 2000; 43(8):1427-47.
4. Krazem A, Borde N, Béracochéa D. Effects of diazepam and beta-CCM on working memory in mice: relationships with emotional reactivity. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001; 68(2):235-44.
5. Chapouthier G, Venault P. GABA-A receptor complex and memory processes. *Curr Top Med Chem.* 2002; 2(8):841-51.

6. Collins MA, Neafsey EJ. Potential neurotoxic "agents provocateurs" in Parkinson's disease. *Neurotoxicol Teratol.* 2002;24(5):571-7.
7. Spletstoeser F, Bonnet U, Wiemann M, Bingmann D, Büsselberg D. Modulation of voltage-gated channel currents by harmaline and harmane. *Br J Pharmacol.* 2005;144(1):52-8.
8. Gruss M, Appenroth D, Flubacher A, Enzensperger C, Bock J, Fleck C, Gille G, Braun K. 9-Methyl- β -carboline-induced cognitive enhancement is associated with elevated hippocampal dopamine levels and dendritic and synaptic proliferation. *J Neurochem.* 2012;121(6):924-31.
9. Venault P, Chapouthier G. From the Behavioral Pharmacology of Beta-Carbolines to Seizures, Anxiety, and Memory. *ScientificWorldJournal.* 2007;7:204-23.
10. Mejo SL. Anterograde amnesia linked to benzodiazepines. *Nurse Pract.* 1992;17(10):49-50.
11. Timić T, Joksimović S, Milić M, Divljaković J, Batinić B, Savić MM. Midazolam impairs acquisition and retrieval, but not consolidation of reference memory in the Morris water maze. *Behav Brain Res.* 2013; 241:198-205.
12. Rinehart JB, Baker B, Raphael D. Postoperative global amnesia reversed with flumazenil. *Neurologist.* 2012; 18(4):216-8.
13. Anand A, Saraf MK, Prabhakar S. Sustained inhibition of brotizolam induced anterograde amnesia by norharmane and retrograde amnesia by L-glutamic acid in mice. *Behav Brain Res.* 2007; 182(1):12-20.
14. Beitz AJ, Saxon D. Harmaline-induced climbing fiber activation causes amino acid and peptide release in the rodent cerebellar cortex and a unique temporal pattern of Fos expression in the olivo-cerebellar pathway. *J Neurocytol.* 2004; 33(1):49-74.
15. Ipek Komsuoglu C, Utkan T, Gocmez SS, Hudson A, Aricioglu F. Effect of harmane, an endogenous β -carboline, on learning and memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013; 103(3):666-71.
16. Lundervold AJ, Wollschläger D, Wehling E. Age and sex related changes in episodic memory function in middle aged and older adults. *Scand J Psychol.* 2014; 55(3):225-32.
17. Pomara N1, Willoughby LM, Ritchie JC, Sidtis JJ, Greenblatt DJ, Nemeroff CB. Sex-related elevation in cortisol during chronic treatment with alprazolam associated with enhanced cognitive performance. *Psychopharmacology (Berl).* 2005; 182(3):414-9.
18. Cappendijk SL, Fekkes D, van Dalen A, Peplinkhuizen L. The acute effects of norharman on cocaine self-administration and sensorimotor function in male Wistar rats. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001; 11(3):233-9.
19. Nasehi M1, Piri M, Nouri M, Farzin D, Nayer-Nouri T, Zarrindast MR. Involvement of dopamine D1/D2 receptors on harmane-induced amnesia in the step-down passive avoidance test. *Eur J Pharmacol.* 2010; 634 (1-3): 77-83.
20. Nasehi M, Sharifi S, Zarrindast MR. Involvement of the cholinergic system of CA1 on harmane-induced amnesia in the step-down passive avoidance test. *J Psychopharmacol.* 2012; 26 (8):1151-61.
21. Yoon JW, Kang JK, Lee KR, Lee HW, Han JW, Seo DW, Kim YK. beta-Carboline alkaloid suppresses NF-kappaB transcriptional activity through inhibition of IKK signaling pathway. *J Toxicol Environ Health A.* 2005; 68 (23-24): 2005-17.
22. Cooke RM, Mistry R, Challiss RA, Straub VA. Nitric oxide synthesis and cGMP production is important for neurite growth and synapse remodeling after axotomy. *J Neurosci.* 2013; 33 (13): 5626-37.
23. Nasehi M, Piri M, Jamali-Raeufy N, Zarrindast MR. Influence of intracerebral administration of NO agents in dorsal hippocampus (CA1) on cannabinoid state-dependent memory in the step-down passive avoidance test. *Physiol Behav.* 2010; 100(4):297-304.