

## بررسی واکنش متقابل سیستم $\alpha_2$ -آدرنرژیک و کافئین بر یادگیری احترازی غیرفعال در موش‌های صحرائی نر نژاد ویستار پریچهر یغمایی<sup>۱</sup>، شهربانو عریان<sup>۲</sup>، زهرا حجتی<sup>۳</sup>، حمیدرضا جوادی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> استادیار، دکترای فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات تهران  
<sup>۲</sup> استاد، دکترای فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات تهران  
<sup>۳</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات تهران  
<sup>۴</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله...

### چکیده

سابقه و هدف: داروهایی که سیستم  $\alpha_2$ -آدرنرژیک را تحت تأثیر قرار می‌دهند، می‌توانند بر روی یادگیری نیز اثر داشته باشند. در این مطالعه، تأثیر تداخل کافئین و سیستم  $\alpha_2$ -آدرنرژیک بر یادگیری و حافظه بررسی شد.  
روش بررسی: در پژوهش حاضر اثرات کافئین (آنتاگونیست گیرنده‌های  $A1$  و  $A2a$  آدنوزینی)، یوهمبین (آنتاگونیست  $\alpha_2$ -آدرنرژیک) و کلونیدین (آگونیست  $\alpha_2$ -آدرنرژیک) بر حافظه و یادگیری بررسی شد. به‌علاوه تداخل اثر این داروها در دوزهای اپتیمم ارزیابی شد. نود موش در ۱۵ گروه ۶ تایی در دستگاه استریوتاکسی کانولاگذاری داخل بطنی گشته و پس از یک هفته ریکواری در دستگاه شاتل باکس آموزش داده شدند. سپس داروها در غلظت‌های مختلف تزریق شده و پس از ۲۴ ساعت آنها بررسی شدند.  
یافته‌ها: تزریق درون بطنی یوهمبین به عنوان آنتاگونیست  $\alpha_2$ -آدرنرژیک در غلظت‌های ۴، ۶، ۸ و ۱۰ میکروگرم برای هر موش باعث تقویت یادگیری و کلونیدین به عنوان آگونیست  $\alpha_2$ -آدرنرژیک در غلظت‌های ۲، ۴ و ۶ میکروگرم موجب کاهش یادگیری نسبت به گروه سالین شد (به ترتیب  $P < 0.001$  و  $P < 0.05$ ). کافئین در غلظت‌های ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میکروگرم باعث تقویت یادگیری نسبت به گروه سالین گردید ( $P < 0.001$ ). تداخل این داروها در گروه‌هایی که کافئین به همراه هر کدام از داروها تزریق گردیده بود، باعث تقویت حافظه و یادگیری شد و تداخل دوز اپتیمم یوهمبین و کلونیدین نسبت به گروه سالین تضعیف حافظه را نشان داد ( $P < 0.05$ ).  
نتیجه‌گیری: کلونیدین باعث تضعیف حافظه و یوهمبین و کافئین باعث تقویت حافظه می‌گردند و تداخل آنها منجر به تقویت حافظه می‌گردد.

واژگان کلیدی: حافظه، یادگیری، یوهمبین، کلونیدین، کافئین،  $\alpha_2$ -آدرنرژیک.

### مقدمه

کافئین بصورت وسیعی به عنوان ماده فعال‌کننده رفتاری در سطح جهان مصرف می‌شود. کافئین، از طریق منابع غذایی و بیش از همه قهوه و چای تامین می‌شود. مصرف زیاد و طولانی‌مدت این ماده، اثرات زیان‌آور وضعی روی سلامت

ایجاد می‌کند (۱). جذب کافئین از طریق لوله گوارشی سریع است و ۴۵ دقیقه بعد از مصرف، ۹۹٪ آن جذب می‌گردد (۲). کافئین توسط کبد به دی‌متیل و منومتیل‌زانتین‌ها، دی‌متیل و منومتیل‌اوریک‌اسید، تری‌متیل و دی‌متیل‌آلانتوئین و مشتقات اوراسیل متابولیزه می‌شود (۲). کافئین، یک آنتاگونیست آدنوزینی مهم است که باعث تحریک دستگاه اعصاب مرکزی (CNS) می‌شود و به راحتی از سدخونی-مغزی به علت مشخصات لیپوفیلیکی عبور می‌کند (۳).

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات، گروه زیست‌شناسی جانوری، پریچهر یغمایی (email: yaghmaei\_p@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۹/۱۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۱۲/۱۲

قلب و افزایش حرکات و لرزش عضلات می‌گردد. این دارو برای درمان ناتوانی جنسی مردان نیز استفاده می‌شود (۹). همچنین تحقیقات نشان داده‌اند که یوهمبین تشکیل حافظه اپیزودیک یا غیرمنسجم را تسهیل می‌کند (۱۰). شایان ذکر است که امروزه در سراسر جهان قهوه و چای بعنوان نوشیدنی اصلی مردم جایگاه خود را دارا است. مطالعات بر روی ۷۰۰۰ زن و مرد پیر نشان داده، افرادی که روزانه سه فنجان قهوه یا معادل ۱۰۰ میلی‌گرم کافئین دریافت می‌کردند، نسبت به افراد همسن خود که روزانه کمتر از این مقدار کافئین را دریافت می‌کردند، در آزمون‌های سنجش یادگیری، نمره بهتری کسب می‌نمودند. بنابراین مصرف روزانه سه فنجان قهوه یا چای می‌تواند حافظه را بهبود بخشد (۱۱). تحقیق حاضر به این سوال پاسخ می‌دهد که آیا تداخل کافئین و سیستم  $\alpha 2$ -آدرنرژیک اثری بر یادگیری و حافظه دارد.

### مواد و روشها

در این مطالعه از موش‌های نر بالغ ویستار، در محدوده وزنی ۳۰۰-۲۴۰ گرم استفاده شد. حیوانات در دمای کنترل شده اطاق ( $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد)، ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و با غذا و آب کافی نگهداری شدند. آزمایشات بین ساعت ۸ تا ۱۳ انجام شد. حیوانات در قفس‌های پلاستیکی به ابعاد  $60 \times 25 \times 25$  سانتی‌متر نگهداری شدند. رت‌ها به ۱۵ گروه ۶ تایی که شامل گروه سالی و گروه‌های تجربی بود، تقسیم شدند.

حیوانات با مخلوط کتامین و رامپون ابتدا بیهوش گردیده و توسط دستگاه استریوتاکسی کانولاگذاری شدند. کانولای راهنما، ضدزنگ دائمی بوده و به صورت یک طرفه در بطن جانبی راست به مختصات  $AP = -0.8$  mm نسبت به برگما و  $L = 1/6$  mm نسبت به خط وسط با استفاده از اطلس قرار داده شد. پس از گذشت ۶-۷ روز دوره نقاهت، مراحل آموزش با استفاده از دستگاه شاتل باکس و شیوه احترازی غیر فعال انجام گردید.

دستگاه از دو بخش جعبه آموزش و بخش کنترل کننده تشکیل شده است. جعبه آموزش دارای دو محفظه کوچکتر و مساوی، یکی بخش روشن و دیگری تاریک می‌باشد. ابعاد هر محفظه  $20 \times 21 \times 60$  سانتی متر است. دو محفظه توسط در گیوتینی متحرک با یکدیگر مرتبط می‌گردند.

اساس این نوع یادگیری برقراری ارتباط بین دو محرک شرطی و غیرشرطی (نوروشوک الکتریکی) می‌باشد. ابتداء جلسات

تحقیقات نشان داده که کافئین اغلب اثرات مهاری آدنوزین را تغییر داده و فعالیت نورونی را تحریک می‌کند (۴)، همچنین آزادسازی نوروترنسمیترها و تحریک و فعالیت‌های خود به خودی نیز از دیگر خواص کافئین است. اثرات کافئین روی CNS از طریق مهار فعالیت فسفودی استراز و مهار گیرنده‌های GABA و افزایش فعالیت کلسیم داخل سلولی صورت می‌گیرد (۵). بعلاوه دوز متوسط کافئین باعث اثرات تحریکی رفتاری می‌گردد، در صورتی که دوز بالای آن می‌تواند فعالیت رفتاری و کارایی رفتارهای مرتبط با یادگیری و حافظه را مهار نماید. همچنین مطالعات مختلف نشان داده که کافئین می‌تواند سوخت و ساز تعدادی از نوروترنسمیترهای مونوآمینی شامل سروتونین، دوپامین و نورآدرنالین را افزایش دهد. بعلاوه مدارکی دال بر اثر متیل‌گزان‌تین‌ها بر افزایش سرعت شلیک نورون‌های آدرنرژیک در لوکوس سرولئوس وجود دارد. از طرفی این مواد می‌توانند تعداد گیرنده‌های  $\alpha 2$  را در مغز رت کاهش دهند. تحقیقات نشان داده‌اند که نورون‌های کولینرژیک مزوکورتیکال توسط آدنوزین مهار می‌شوند و به دنبال آن کافئین می‌تواند باعث افزایش سرعت شلیک این نورون‌ها گردد (۱).

امروزه با شناخت و کلون‌گیری گیرنده‌های آدنوزینی  $A_1$ ،  $A_2a$ ،  $A_2b$  و  $A_3$  در گونه‌های مختلف، گیرنده‌های  $A_1$  و  $A_2a$  بعنوان هدف اصلی احتمالی کافئین و تیوفیلین در نظر گرفته می‌شوند که با G پروتئین‌ها جفت می‌گردند (۱). گیرنده  $A_1$  آدنوزینی در اغلب قسمت‌های مغز وجود دارد و به میزان بیشتر در هیپوکمپ، قشر مغز و هسته‌های خاص تالاموسی بیان شده است. رشته‌های نورآدرنرژیک که از شاخه‌های پشتی و شکمی تشکیل شده، به طور وسیعی در مغز حیوانات توزیع شده‌اند (۶). نورون‌های شاخه پشتی از لوکوس سرولئوس بالا رفته و در هیپوکمپ قرار گرفته‌اند. نورون‌های شاخه شکمی ناحیه Subceruleus پرتوهای را به ساقه مغز و هیپوتالاموس می‌فرستند (۶). گیرنده‌های  $\alpha 2$ -آدرنرژیک نقش اساسی در تنظیم آزادسازی نورون‌های آدرنرژیک و سمپاتیکی در CNS دارند (۶). آگونیست گیرنده‌های  $\alpha 2$ -آدرنرژیک دارای اثرات متنوع وسیعی در سیستم عصبی مرکزی و محیطی می‌باشند که می‌توان به کاهش فشارخون و تعدیل و تسکین عوارض ناشی از سندرم ترک اپیوئیدها اشاره کرد (۷).

یوهمبین آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های  $\alpha 2$ -آدرنرژیک از پوست درخت Pausin staliyohimbine و ریشه Rouwolfia استخراج می‌شود (۸). یوهمبین از طریق جریان خون به سرعت وارد CNS شده و باعث افزایش فشارخون و ضربان

( $P < 0/001$ ) و این افزایش در دوز ۳۰ میکروگرم بیشتر بود. در حالی که کلونیدین با دوزهای ۲، ۴ و ۶ میکروگرم نسبت به گروه سالین باعث کاهش معنی دار در حافظه و یادگیری گردید ( $P < 0/05$ ) و این کاهش در دوز ۲ میکروگرم نیز معنی دار بود. یوهمبین با دوزهای ۴، ۶، ۸ و ۱۰ میکروگرم باعث افزایش معنی دار در حافظه و یادگیری شد و این افزایش در دوز ۶ میکروگرم بیشتر بود. تداخل دوز اپتسیم کافئین (۳۰ میکروگرم) و یوهمبین (۶ میکروگرم) نشان داد که در مقایسه با گروه سالین افزایش معنی داری در یادگیری و حافظه ایجاد می شود ( $P < 0/001$ ). تداخل دوز اپتسیم کافئین (۳۰ میکروگرم) با کلونیدین (۲ میکروگرم) افزایش معنی داری را در یادگیری و حافظه بین این گروه تجربی با گروه سالین نشان داد ( $P < 0/05$ ). تداخل دوز اپتسیم یوهمبین (۶ میکروگرم) و کلونیدین (۲ میکروگرم) باعث کاهش معنی دار حافظه نسبت به گروه سالین گردید ( $P < 0/05$ ), در حالی که تداخل دوز اپتسیم کافئین (۳۰ میکروگرم) و یوهمبین (۶ میکروگرم) و کلونیدین (۲ میکروگرم) باعث افزایش معنی دار حافظه نسبت به گروه سالین شد ( $P < 0/05$ ).

### بحث

کافئین به عنوان آنتاگونیست گیرنده های  $A_1$  و  $A_{2a}$  آدنوزین می تواند به صورت وابسته به دوز باعث افزایش حافظه گردد. کافئین با بلوک کردن گیرنده های آدنوزینی باعث تحریک نورون های CNS و نورون های خاص پیرامیدال هیپوکمپ می گردد. این نتایج با مطالعات Angelucci در سال ۲۰۰۲ که اثرات کافئین را در مدل های یادگیری و حافظه ای حیوانی گزارش کردند، مطابقت دارد (۱۲). Angelucci و همکاران در سال ۲۰۰۲ نشان دادند، کافئین تثبیت حافظه را بعد از آموزش در موش های صحرایی و در مدل احتراز مهاری در موش ها و رت ها و در مدل احتراز فعال در رت ها بهبود می بخشد. آنها اعلام کردند که فعالیت گیرنده های  $A_1$  آدنوزینی به طور قوی آزادسازی استیل کولین را از نورون های پیرامیدال هیپوکمپ مهار می نماید، بدین ترتیب اهمیت نقش استیل کولین در ذخیره حافظه مشخص گردید. بر این اساس افرادی که دچار نقص حافظه و فراموشی پیشرونده در مغز شده اند، احتمالاً سطح استیل کولین مغزشان دچار کمبود شده که اثرات مفید کافئین روی حافظه آنها می تواند تاثیر گذار باشد. برخی، مهار گیرنده های  $A_1$  آدنوزینی را مکانیسم اصلی اثر کافئین روی حافظه می دانند (۱۲)، اما

عادت، حیوان در دو مرحله با فاصله زمانی ۳۰ دقیقه در بخش روشن دستگاه قرارداد شده و پس از ورود حیوان به بخش تاریک آن را از دستگاه خارج کردیم. در جلسه آموزش، ۳۰ دقیقه بعد حیوان مجدداً در بخش روشن دستگاه قرار داده شد که به محض ورود به بخش تاریک شوک دریافت کرد. پس از انجام جلسات آموزش و یادگیری، تزریق داروها انجام شد. به منظور انجام تزریقات حیوانات به گروه های زیر تقسیم شدند:

- گروه سالین که دریافت کننده محلول سرم فیزیولوژی به عنوان حلال داروها بود.
- سه گروه کافئین که کافئین را در دوزهای مختلف ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میکروگرم برای هر رت دریافت کردند.
- چهار گروه یوهمبین که یوهمبین را در دوزهای مختلف ۴، ۶، ۸ و ۱۰ میکروگرم برای هر رت دریافت کردند.
- سه گروه کلونیدین که کلونیدین را در دوزهای مختلف ۲، ۴ و ۶ میکروگرم برای هر رت دریافت کردند.
- گروه دریافت کننده توأم یوهمبین با دوز ۶ میکروگرم و کلونیدین با دوز ۲ میکروگرم.
- گروه دریافت کننده توأم یوهمبین با دوز ۶ میکروگرم و کافئین با دوز ۳۰ میکروگرم.
- گروه دریافت کننده توأم کافئین با دوز ۳۰ میکروگرم و کلونیدین با دوز ۲ میکروگرم.
- گروه دریافت کننده توأم کافئین با دوز ۳۰ میکروگرم و یوهمبین با دوز ۶ میکروگرم و کلونیدین با دوز ۲ میکروگرم.

تعداد حیوانات در هر گروه ۶ عدد بود. به منظور میزان بیدآوری، ۲۴ ساعت بعد از انجام تزریق دارو، تأخیر زمانی در اولین ورود حیوان به بخش تاریک (STL, Step-Through latency) ثبت گردید. حداکثر زمان STL، ۳۰۰ ثانیه در نظر گرفته شد. پس از انجام تجربیات رفتاری و ثبت داده ها، جهت تعیین صحت مکان تزریق، مقاطعی از مناطق مورد نظر تهیه کرده و از نظر میکروسکوپی مورد بررسی قرار گرفت. داده ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شد. برای تحلیل داده ها از آنالیز واریانس یک طرفه و دو طرفه و به دنبال آن آزمون توکی استفاده شد.  $P < 0/05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته ها

کافئین با دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میکروگرم باعث افزایش معنی دار در حافظه و یادگیری نسبت به گروه سالین شد

افزایش سطح نورآدرنالین می شود. هم‌چنین LeDoux و Phelps در سال ۲۰۰۵ مطرح نمودند که در مطالعه حیوانی تجمع نورآدرنالین توسط تزریق سیستمیک و یا موضعی دارو از جمله یوهمبین به داخل آمیگدال باعث تقویت حافظه درازمدت می‌گردد. نتایج حاضر تأییدی بر نتایج آنان است. بعضی گزارشات نیز مبنی بر استفاده توأم یوهمبین با داروهای تخریب کننده حافظه وجود دارد (۱۶). در تجربه حاضر دوز ۶ میکروگرم به‌عنوان دوز متوسط یوهمبین باعث تقویت حافظه گردیده است و احتمالاً این افزایش ناشی از افزایش متوسط نورآدرنالین می‌باشد.

آدنوزین به عنوان یک تنظیم کننده فعالیت سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کند و این نقش را با کاهش شلیک نورونی یا کاهش آزادسازی نورونی و مهار آزادسازی تعدادی از نوروترانسمیترها از جمله دوپامین، سروتونین، GABA، استیل‌کولین و نورآدرنالین از طریق نورون‌های پیش‌سیناپسی انجام می‌دهد (۱۷).

کافئین سرعت سوخت و ساز نورآدرنالین را در مغز افزایش داده و باعث افزایش آزادسازی آن از لوکوس سرولتوس می‌گردد (۱۸، ۱۹). یافته‌های مطالعه حاضر نشان داده که کافئین با اثر مهار روی گیرنده‌های آدنوزینی و افزایش آزادسازی نورآدرنالین همراه با یوهمبین یک اثر سینرژیک در تقویت حافظه و یادگیری القاء می‌نماید.

با توجه به یافته‌های موجود پیشنهاد می‌شود جهت تحقیقات بعدی تداخل اثر کافئین با سیستم  $\alpha_1$ -آدرنرژیک و نیز تداخل اثر کافئین با سیستم دوپامینرژیک بر یادگیری و حافظه مورد توجه قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی

نگارندگان این مقاله سپاس خود را به دلیل حمایت‌های علمی و اجرایی معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی ابراز می‌دارند.

### REFERENCES

1. Fredholm B, Battig K, Holmen J, Nehlig A, Zvartau E. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 1999;51:83-133.
2. Arnaud MJ. Metabolism of caffeine and other components of coffee. In: Garattini S (ed). *Caffeine, coffee and health*. New York: Raven Press; 1993: 43-95.
3. Davis JM, Zhao Z, Stock HS, Mehl KA, Buggy J, Hand GA. Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:399-404.
4. Gervitz LM, Lutherer LO, Davies DG, Pirch JH, Fowler JC. Adenosine induces initial hypoxic-ischemic depression of synaptic transmission in the rat hippocampus in vivo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:639-45.
5. Garrett BE, Griffiths RR. The role of dopamine in the behavioral effects of caffeine in animals and humans. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;53: 533-41.

تحقیقات اخیر نشان داده که کافئین تثبیت حافظه را بهبود بخشیده و بازیابی حافظه را در شرایط خاص در سیستم‌های ارتباطی و حافظه فضایی که مدل‌های سیستم حافظه هیپوکمپی انسان هستند، بهبود می‌بخشد. در این رابطه پژوهش حاضر با مطالعه Angelucci و همکارانش هماهنگی دارد.

از طرف دیگر، آگونست‌های  $\alpha_2$ -آدرنرژیک نقش مهمی را در فرآیندهای حافظه‌ای داشته و بر اساس نتایج حاضر، یوهمبین باعث افزایش معنی‌دار حافظه می‌گردد، در حالی که کلونیدین به کاهش معنی‌دار حافظه می‌انجامد. این نتایج با یافته‌های Galeotti در سال ۲۰۰۴ که روی سیستم  $\alpha_2$ -آدرنرژیک انجام گردید، مطابقت دارد (۱۳). Rammsayer در سال ۲۰۰۱ گزارش کرد که کلونیدین (آگونست گیرنده  $\alpha_2$ -آدرنرژیک) به طور وسیعی باعث تخریب حافظه کاری می‌گردد، اگرچه مدارکی دال بر وابسته به دوز بودن آن یافت نشده، اما مشخص گردیده که دوز بالا و پایین کلونیدین حافظه کاری را تخریب می‌نماید (۱۴). از طرفی Tiplady و همکارانش در سال ۲۰۰۵ نتیجه‌گیری کردند که کلونیدین در دوز بالا اثر تخریبی بیشتری را نسبت به دوز پایین دارد. البته مطالعه حاضر نشان داد که کلونیدین در دوزهای مختلف دارای اثرات تخریبی بر حافظه می‌باشد. از طرفی یافته‌های محققان نشان داده که کلونیدین اختلالات حافظه‌ای را در رت‌ها در نمونه‌های step-down و شاتل باکس ایجاد می‌کند که با نتایج محققان دیگر هماهنگی دارد (۱۵).

Carter و همکاران در سال ۱۹۹۷ در یک مطالعه روی افراد داوطلب مطرح نمودند که کلونیدین در دوز متوسط به صورت پیش‌سیناپسی به اتوگیرنده‌ها متصل گردیده و این امر کاهش سوخت و ساز آدرنالین را در CNS موجب شده و منجر به کاهش سطح تحریک می‌شود. در حالی که یوهمبین اثرات تخریبی ناشی از کلونیدین را معکوس می‌نماید (۶). این محققین اعلام کردند که یوهمبین در دوزهای متوسط باعث

6. Carter AJ. Hippocampal noradrenaline release in awake, freely moving rats is regulated by alpha-2 adrenoceptors but not by adenosine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281:648-54.
7. McDonald E, Kobilka BK, Scheinin M. Gene targeting—homingin on  $\alpha$ 2-adrenoceptor-subtype function. *Trends Pharmacol Sci* 1997;18:211-19.
8. Lurance DR, Bennett PW. *Clinical pharmacology*. 7<sup>th</sup> edition. New York: W.B. Saunders Company; 1992: 102-423.
9. Lefkowitz RJ, Hoffman BB, Taylor P. Neurotransmission, the autonomic and somatic motor neurons system. In: Brunton L, Parker K, Lazo J, Buxton I, Blumenthal D (eds). *Goodman and Gilman's the pharmacology basic of therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 1996: 105-40.
10. Hurlmann R, Hawellek B, Matusch A, Kolsch H, Wollersen H, Madea B, et al. Noradrenergic modulation of emotion-induced forgetting and remembering. *J Neurosci* 2005;25:6343-49.
11. Ritchie K, Carriere I, de Mendonca A. The neuroprotective effects of caffeine: a prospective study (the Three City Study). *Neurology* 2007;69:536-45.
12. Angelucci MEM, Cesario C, Hiroi RH, Rosalen PL, Da Cunha C. Effects of caffeine on learning and memory in rats tested in the Morris water maze. *Braz J Med Biol Res* 2002;35:1201-208.
13. Galeotti N, Bartolini A, Ghelardini C. Alpha-2 agonist-induced memory impairment is mediated by the alpha-2A-adrenoceptor subtype. *Behaviour Brain Res* 2004;153:409-17.
14. Rammsayer TH, Hennig J, Haag A, Lange N. Effects of noradrenergic activity on temporal information processing in humans. *Q J Exp Psychol B* 2001;54:247-58.
15. Tiplady B, Bowness E, Stien L, Drummond G. Selective effects of clonidine and temazepam on attention and memory. *J Psychopharmacol* 2005;19:259-65.
16. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 2005;48:175-87.
17. Smith A, Brice C, Nash J, Rich N, Nutt DJ. Caffeine and central noradrenaline: effects on mood, cognitive performance, eye movements and cardiovascular function. *J Psychopharmacol* 2003;17:283-92.
18. Chamberlain SR, Müller U, Blackwell AD, Robbins TW, Sahakian BJ. Noradrenergic modulation of working memory and emotional memory in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;188:397-407.
19. Zarrindast MR, Hadi M, Homayoun H, Ostami P, Shafaghi B, Khavandgar S. The role of alpha-adrenoceptors in the amnesic effect of intracerebroventricular dexamethasone. *Pharmacol Res* 2002;46:339-44.