

认知药物的研究概况*

管 林 初

中国科学院心理研究所

一、研究认知药物的意义

一般认为, 认知过程主要包括注意和信息加工的思维过程, 特别是学习和记忆过程。因此, 认知活动是大脑最高级的机能活动。

人类的认知功能缺陷是一个重要的医学和心理学问题。这种疾患在各个年龄阶段均能出现。在儿童有轻微的脑功能障碍 (minimal brain dysfunction, MBD) 和由于先天的或后天的因素而造成的各种类型的智力落后。其中包括先天愚 (Down's syndrom), 父母近亲结婚而引起的某些子女的智能低下, 和由于分娩时或其它原因所造成的颅脑损伤, 以及由于脑炎或脑膜炎的后遗症和克汀病等所引起的儿童的认知障碍。

轻微脑功能障碍在美国也称儿童多动症 (hyperkinesis)。据统计, 这种疾患约有 3—10% 的儿童罹患, 并且, 其中约有 15—30% 的人在整个人生中仍然有认知困难。这对于他们现在正在学习必要的知识和技能, 以便将来成为社会上有用的成员来说, 带来极大的困难。所以, 这是最令人担心的儿童的认知障碍问题。

青年人的认知障碍问题主要是诵读困难 (dyslexia)。其表现为阅读、求写和记忆方面的障碍。据统计, 在美国约有 15% 的儿童和 20% 的成年人有不同程度的这种障碍。

老年人的认知障碍主要是老年性痴呆 (senile dementia)。据有人统计, 美国在 65 岁以上的人们中, 约有 12% 的人都有某些形式的学习和记忆问题。并且, 实际上能将他们确定为痴呆症。因此, 按照这个比例, 现在在美国约有 500 万潜在的病人。据预测, 至公元 2000 年, 在美国超过 60 岁的人将有 4500 万, 其中大多数人会有各种记忆障碍。因为记忆障碍是老年人常见的临床症状, 也是年龄老化的一个重要标志。此外, 在这些老年人中还有许多人会患阿尔采木氏疾病 (Alzheimer's disease) 或各种类型的老年性痴呆。有人估计, 这种现象在世界各地均会发生, 特别是在那些由于饥饿和极度贫困而使人们加速老化的地区尤为严重。

目前, 由于人的寿命愈来愈长, 老年人在人口组成中的比例则逐年增加。据我国有关部门的统计和预测, 我国 65 岁以上的老人在 1982 年为 4.91%, 1990 年约为 6.25%, 而到公元 2000 年则约于 7.96%。最近, 据日本官方机构预测, 日本人口老龄化在阻碍日本经济发展的诸因素中, 将成为仅次于资源、能源短缺和国际冲突的第三个不利因素。因此, 老年人的问题已成为当前老年医学和老年心理学中令人极为关注的研究课题。

综上所述, 人类的认知功能障碍有如下三个特点: (1) 人的认知障碍并不局限于人的一生中的任何特定的年龄阶段。可以说, 不论是童年期、青壮年期, 还是老年期, 均有不同类

*本文曾应邀于 1985 年 11 月在中国药理学会全国第二届神经药理学学术会议上作大会报告, 发表时因限于篇幅, 故作了删节和修改。

型的认知障碍问题；(2) 在所有上述许多认知障碍的疾病中，没有共同的病因；(3) 这些疾病唯一共同的特征乃是以学习和记忆能力丧失为特征的认知障碍。

目前，许多西方的药物公司和药品制造商们早已认识到这一点，现正在进行大规模地投资以便从事研究和开发认知药物 (cognitive drug)。所谓认知药物应该是指那些能使人们集中注意力、提高学习效率、改善记忆并能增强人们的思维活动的药物。认知药物这个术语在西方国家也只是仅几年才出现，而我国至今还没有使用这个术语。最近有人认为，改善学习和记忆的认知药物将会引起未来的药物的繁荣 (drug boom)。Giurgea于1967年首先杜撰了“nootropics”这个词，这是从希腊词noos (脑) 和tropein (指向) 而衍化而来的。Giurgea等认为，凡是具有增强学习能力并能对损害学习或脑损伤起保护作用的药物，便可以称为增智药物 (nootropics)。Schindle (1984) 也认为nootropie是指对认知功能起作用的药物。这些药物将促进学习和记忆，并能保护由于疾病或脑损伤而引动的认知功能的损害。

当前，各国的药品制造商和神经药理学家所面临的主要问题是，应该寻找什么样的药物，以及如何去寻找这些药物。一九八四年六月在美国纽约科学院的支持下召开了“记忆功能障碍”会议。从事药品设计和研制的许多药物化学家、神经药理学家和从事动物和人类的记忆问题研究的许多生理心理学家和神经科学家共同参加了这次会议。会后出版了题为“记忆功能障碍” (Memory Dysfunction) 的专著。与会者着重探讨了如下五个主题：(1) 由认知心理学、人工智能和信息加工过程等学科的结合而发展了记忆过程的计算机模型对阐明记忆的生理机制的重要性；(2) 人类的正常记忆和记忆损害的动物模型；(3) 有关人类记忆功能的生物学和医学工程；(4) 对于治疗记忆损害的药物学的策略；(5) 老年人的记忆障碍。

为此，当前在我国神经药理学界和心理学界开展认知药物的研究已十分必要。我们必须从现在起大力开展认知药物的研制工作。通过药物治疗，增强智力落后的儿童或弱智儿童的机能灵活性，并延缓老年人的神经老化过程。

二、 记忆的生化基础

学习和记忆是认知心理学研究中的一个核心问题。但是，学习和记忆的生理和生化机制是十分复杂的。现在，有关学习和记忆的生物学问题已成为生理心理学和当代神经科学等领域中十分活跃的研究课题。特别是中枢神经药物对学习和记忆的影响的研究和论述也日益受到重视。目前，各个领域的科学家们正在从神经生理学、药物行为学、中枢神经递质、神经肽或脑化学等方面来探讨学习和记忆的生理和生化机制。

我们知道，通过实验性的方法可以损害学习和记忆能力。同样，似乎也能通过物理的或化学的实验方法来改善学习和记忆能力。在许多令人印象深刻的研究中，McGaugh和他的同事已证明，不论在动物的训练前后给予各种兴奋药，如土的宁 (strychnine) 和印防已毒素 (picrotoxin) 均能改善学习效果。

在训练后注射兴奋剂能改善学习的证据，对我们具有极大的兴趣，而在训练前注射兴奋剂所引起的学习能力的改善可归因于提高了动物的动机和觉醒水平，或提高了某些其它因素的水平，而这些因素和信息的储存本身无关。但另一方面，如在训练完成以后再注射兴奋药的话，此时所观察到的学习能力的改进乃是由于药物的某些作用。

McGaugh和他的同事(1961)在两种不同种系的老鼠身上发现,药物对学习的促进作用是有明显的差异。他们应用代号为1757Is的药物,其效应和土的宁类似而结构式不同。每天在复杂的迷津中集中训练的前10分钟给动物注射药物。他们发现,注射药物的跑迷津愚笨的动物(maze-dull animal)的子代,比不打药的同种系的对照组动物显示有明显的改善。而另一方面,对跑迷津聪明的动物(maze-bright animal)的子代的学习没有促进作用。实验结果表明,注射药物的跑迷津聪明的动物的错误次数并不低于同种系的没有注射药物的对照组动物的错误次数。当然,在没有药物的情况下跑迷津愚笨的动物和跑迷津聪明的动物在错误的平均数方面存在着很大的差异。这是令人感兴趣的。而在药物的影响下再比较两个种系的行为表现的时候,在集中训练的情况下,他们发现两种动物之间对学习的差异则趋向消失(表1)。

表1 不同种系的大白鼠跑复杂迷津的平均错误次数的差异

动物的种系	对 照 组		给 药 组	
	平均数	标准差	平均数	标准差
聪明的大白鼠	12.86	4.46	15.71	8.94
愚笨的大白鼠	33.15	18.12	17.33	10.30

在集中训练的情况下,如果注射兴奋剂会导致跑迷津笨的大白鼠的学习行为得到改善,并且将会消除跑迷津聪明和跑迷津笨的大白鼠之间的差异的话。那么,人们自然会期待在间隔学习的条件下,兴奋剂将可能使跑迷津愚笨的大白鼠实际上超过跑迷津聪明的大白鼠。Breen和McGaugh(1963)发现了这个事实。在他们的研究中,每天试验后给大白鼠注射兴奋剂——印防己毒素(每天仅注射一次)。他们应用了三个不同的剂量水平。当在药物的影响下可以看到愚笨的大白鼠的学习成绩比聪明的大白鼠的学习成绩更好(表2)。

表2 印防己毒素对迷津学习的影响

种 系	对照组 (生理盐水)		小剂量 (0.75毫克/公斤)		中等剂量 (1.0毫克/公斤)		大剂量 (1.25毫克/公斤)	
	N	M ± S.D	N	M ± S.D	N	M ± S.D	N	M ± S.D
聪明组	10	26.50 ± 4.48	10	25.60 ± 8.07	10	25.90 ± 5.94	12	20.20 ± 5.35
愚笨组	10	22.20 ± 2.29	10	16.60 ± 9.41	11	14.50 ± 7.28	11	13.80 ± 4.57

注: N为动物数, M ± S.D.为平均错误次数 ± 标准差

关于训练后注射兴奋剂印防己毒素、戊四唑、苯丙胺、咖啡因和尼古丁等对各种学习的促进效应已有许多报告。如训练后注射土的宁能促进视觉的学习、被动的和主动的防御性等学习。

但是,许多极道也表明,土的宁对学习并不是总是有促进作用的。其不一致的理由可能是由于药物和环境因素之间的相互作用的结果。人们发现,在应用土的宁对迷津学习有促进作用的实验,他们所应用的大白鼠是饲养在条件丰富的环境(enriched environment)中,

而不是饲养在一个单调的环境 (impoverished environment) 中。并且, 如果在训练后将大白鼠放在一个安静的环境中, 而不是在一个充满噪声的环境中的话, 那么, 土的宁便对辨别性学习有促进作用。此外, 药物对学习的促进作用还与所用的药物的剂量有关。如有的实验报道, 土的宁的剂量曲线是双向的。小剂量(0.25—0.10毫克/公斤)和大剂量(1.0—1.25毫克/公斤)对学习有最大的促进效应, 而中等剂量(0.20—0.80毫克/公斤)对学习只有较小的促进作用。戊四唑对学习的促进效应随着剂量的增加而增加。但是, 如超过10毫克/公斤, 再增加剂量就不再对学习有进一步的促进作用。关于右旋-苯丙胺对学习的促进作用, 除了大剂量(2.50毫克/公斤)以外, 也随剂量的增加而增加。还有, 在训练后不同的时间内注射兴奋剂, 其促进学习的效果是不同的。如果在最后一次训练后1小时以内注射土的宁, 那是均有效的。但是, 如在训练后超过15分钟再注射戊四唑的话, 那是无效的。而右旋-苯丙胺则必须在最后一次训练后立即注射才对学习有促进作用。

值得注意的是, 人们为了探讨在学习和记忆过程中的生化基础, 不少学者曾研究核酸和蛋白质在学习和记忆中的作用。他们企图探索学习后在中枢神经系统中的某些物质在数量上或质量上的变化。不过, 对这一设想的实际应用是很不容易的。因为很可能只有少量的神经元能被一定的学习情景所激活。并且, 即便在学习后能产生某些化学变化, 但有时也难于和神经系统活动有关的代谢过程相区别。

在这个领域的研究中, Hyde'n (1959)最早对大白鼠脑内的RNA进行研究。他于1962年利用复杂的微电泳技术来测量单个神经细胞的RNA的数量和碱基比率(base ratio)。Hyde'n从所获得的结果中便得出结论, RNA的碱基比率通过学习过程是能够改变的。其他的研究者则应用一个更简单的方法。他们在大白鼠学习之前给予RNA前体, 他们设想, 如果训练能增加RNA的合成的话, 那么, 在训练后能发现RNA。Glassman等用尿嘧啶核甙(uridine)作为前体, Bowman和Strobel (1969)用胞嘧啶核甙(cytidine)作为前体。Shaushon (1968)研究以注射乳清酸(Orotic acid——尿嘧啶核甙和胞嘧啶核甙共同的前体为标记的金鱼的学习。他们发现当金鱼学会新的游泳技术时, 尿嘧啶核甙-胞嘧啶核甙的比率是有改变的。Corning和Freed (1968)曾表明, 在条件性作用之后标记的RNA的更新有变化。

就蛋白质的合成来说, Hyde'n和Lange(1968)发现, 大白鼠在学习之后亮氨酸(leucine)的掺入是增加的。Bogoch(1968、1974)在研究鸽子的脑内的糖蛋白之后, 他发现在学习之后有某些糖蛋白的变化。因此, 他强调在脑内的信息加工的过程中糖蛋白所起的作用。

虽然有许多很有前途的结果, 但是, 对于这类实验的解释仍然是很困难的。首先, 从这个领域中所获得的结果来分析, 很难得出大家颇为满意的一致结论。因为在各种实验中所采用的实验条件则很不相同, 而且, 所用的实验动物也不相同。有的实验室用常用的实验动物, 而有的实验室则用不常用的实验动物, 如小鸡、金鱼、鸽子或者甚至用涡虫(planarian)。此外, 训练动物的学习任务不同, 有运动性学习、防御性学习或经典的条件作用。并且, 所应用的化学测定方法也不同。还有, 不同的实验对不同数量的神经组织即从单个神经元到部分脑以至全脑进行化学分析。其次, 在学习之后脑内所出现的化学变化和在没有学习的情况下而受某些因素的影响在脑中所出现的化学变化, 这里很难区别的。

近年来, 还有人认为, 只有几种分子类型才有足够的信息容量能将习得的学习和记忆的颇为复杂的过程的全部信息进行编码。在这种作用方面, 多半涉及到的那些分子类型是核酸和蛋白质。目前, 有关核酸和蛋白质的大多数研究已把注意力指向RNA。因为一般认为DNA是

涉及到遗传学的。但是,令人感兴趣的是,有些作者已指出,DNA在习得信息方法的可能作用。

有关蛋白质的合成和记忆功能方面的所有研究,作者们均试图寻找在学习期间所出现的行为变化和大分子的变化之间的相关。有些作者认为,现在已经清楚地证明,习得信息是以大分子的形式储存的,并且是以“记忆分子编码”的形式而存在的。但是,其他的许多作者则怀疑这种观点,而倾向于核酸和蛋白质在学习过程中只有一种有限的非特异作用的提法。

三、认知药物的研究概况和趋势

一般来说,我们在寻找或筛选促进学习和记忆的药物和观察动物的学习和记忆的药理学效应的时候,目前的趋势似乎是采用如下两种综合的策略:第一种策略是研究药物对正常动物的效应,其目的是寻找或筛选能改善学习和记忆的药物。应用这种方法,已经发现某些认知药物。如脑复康(piracetam)和Aniracetam等能改善正常啮齿类动物的水迷津、Y形迷津和跳台的逃避和防御反应,以及对各种反应的保持。但是,应用这些方法,有时常常发现某些药物并不能增强或持续改善正常动物的学习和记忆能力。这是否是由于还没有找到真正有效的药物,还是由于其它目前还仍不清楚的原因。第二种策略是研究药物对那些自然出现的,或者由于生理原因而引起的认知功能有缺陷的动物行为的影响。例如,在美国罗氏药厂(Hoffmann-La-Roche, Inc)的药理学实验室里,他在寻找和研制新的促进学习和记忆药物的时候,他们发现,大约有5—8%的小鼠在预备性的防御训练中不能学会基本的反应。也就是说,这些“笨鼠”在上半的5次训练期间不会逃避电击,而在下午的5次训练后立即服用Aniracetam。此后,不再进行其它任何药物处理。24小时以后便进行测验,结果表明,Aniracetam对小鼠的记忆巩固有明显的促进作用(图1)。

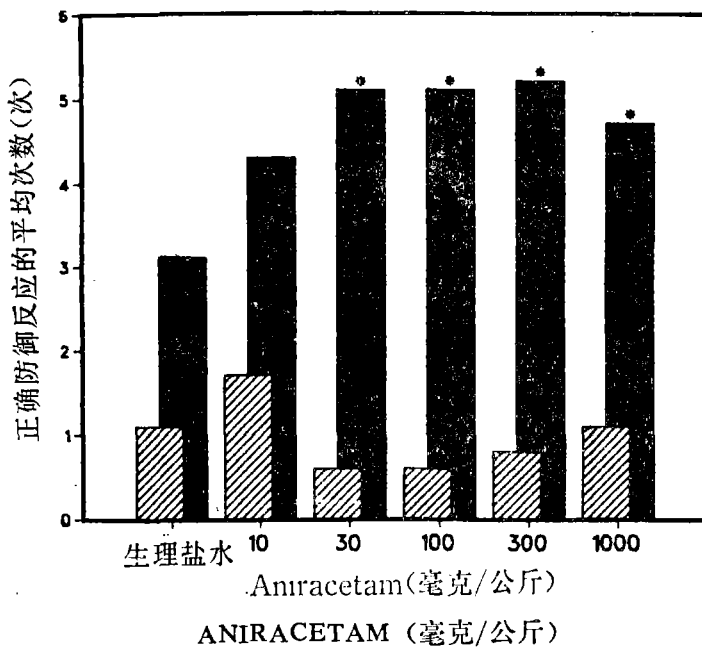


图1 不同剂量的Aniracetam对“笨鼠”的记忆巩固的促进作用

注 斜线条代表: 给药前各组小鼠的正确反应的平均次数
黑条代表: 给药后24小时各组小鼠的正确反应的平均次数 $P < 0.01$

Gamzu (1985) 用穿梭法测验, 证明了脑复康对由于电休克(electrobrain-shock, EBS) 或吸入二氧化碳 (CO₂) 所引起的记忆的提取障碍有明显的保护效应 (图 2)。他们先对小鼠进行10次训练, 一天以后再作10次记忆保持的测验。在测验前 1 小时分别注射生理盐水或不同剂量的脑复康。并且在测验前 5 分钟对小鼠分别给予电休克 (10毫安) 或吸纯二氧化碳 (8 秒钟)。电休克后 5 分钟必须进行测验, 这时动物似乎已忘记它们原来能逃避电击的事实。但如果在电休克后半小时或更长的时间再进行测验, 这些动物就像对照组一样, 并不显示有任何记忆障碍。作者并不认为这是一个动机问题, 因为他们曾升高电休克的水平, 但对动物的行为毫无作用。

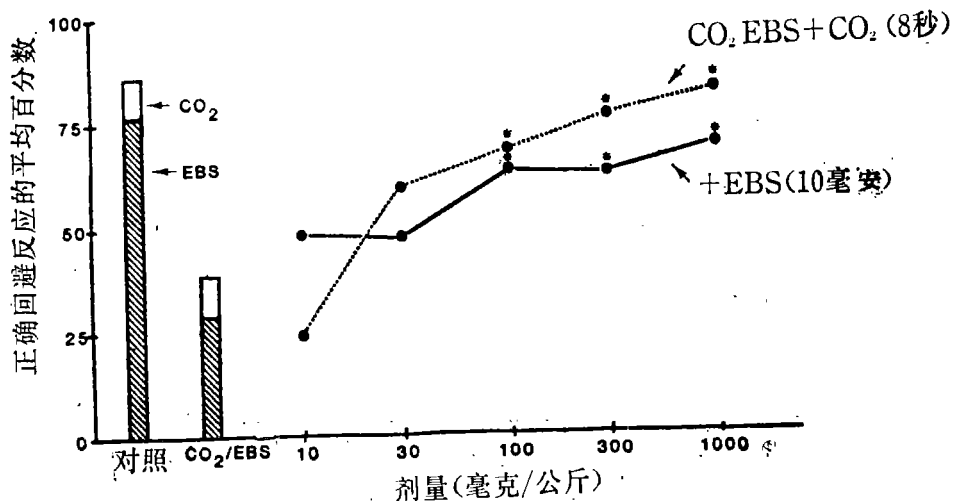


图 2 不同剂量的脑复康对记忆提取障碍的保护作用

EBS: 电休克组; 实线: 脑复康 + 电休克组; CO₂: 二氧化碳吸入组; 虚线: 脑复康 + 二氧化碳吸入组 * 差异显著

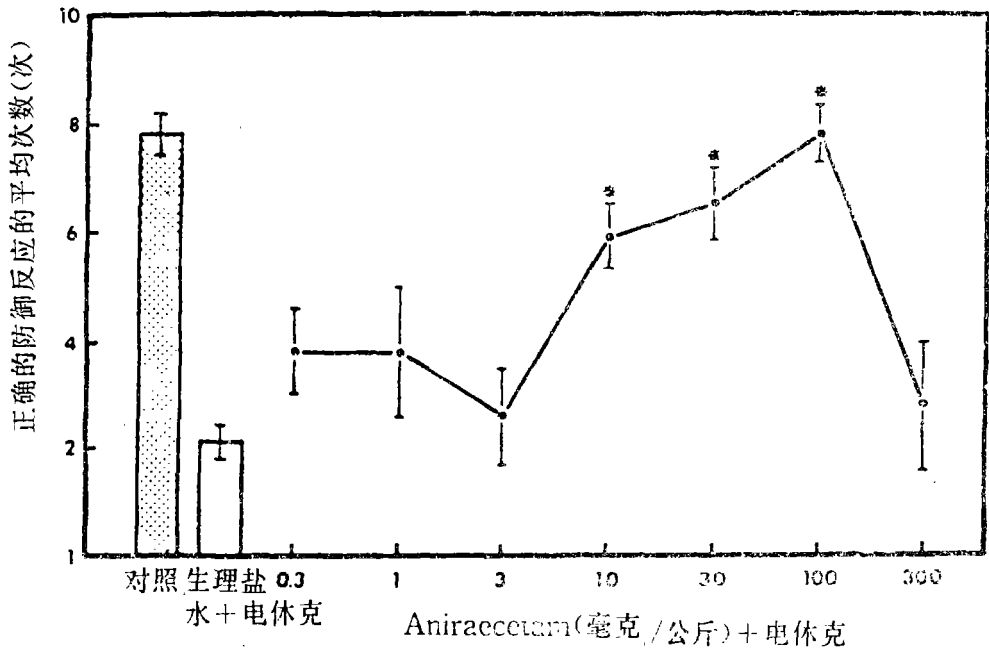
同样, Vincent 等 (1985) 用跳台法证明了 Aniracetam 对由于电休克所引起的有记忆障碍的动物的记忆功能有保护作用 (图 3)。

近年来, 已有大量的、与日俱增的文献正在描述和老年人的记忆衰退有关的心理生物学的变化。并且, 有关老年动物的神经化学、神经解剖学和行为方面的变化也已有了许多报道。目前普遍认为, 老年性的记忆障碍可能来自若干神经递质系统的同时性变化。

Vijayashanker 和 Brody (1979) 首先报道了老年人脑内的蓝斑 (locus Coeruleus, LC) 神经元有明显的细胞丢失现象。最近, Bondereff 等 (1982) 也报道阿尔采木氏疾病患者的蓝斑细胞的丢失是明显多于正常的老年人。而且, 据分析, 就阿尔采木氏疾病而言, 伴有严重的认知障碍的患者的蓝斑细胞的丢失 80%, 而对于那些认知障碍特轻的阿尔采木氏疾病患者, 他们的蓝斑细胞的丢失就相对较少。

显然, 上述有关和年龄相关的一些简短的讨论, 使我们就有了极好的证据而认为, 蓝斑在老年性的认知障碍的发生和转归中可能起了极为重要的作用。并且, 蓝斑系统在机体的代谢、感觉-运动、注意和其它心理过程, 如记忆等高级功能方面起着重要的调节作用。

有人用雄性 C₅₇BL/6J 种系的小鼠为实验对象。实验证明, 24 个月龄的小鼠的记忆力比年轻的 5 个月龄的小鼠要差。为了更好地证明这一点, 最近, Zornetzer 等 (1985) 用单次跳下抑制防御箱做实验。实验时分别对 5 个月龄和 18 个月龄的小鼠的双侧蓝斑埋植慢性电



注: *和生理盐水+电休克组相比差异显著 ($P < 0.01$)

图3 不同剂量的Aniracetam对记忆提取障碍的保护作用

极。术后10天便开始电刺激,并且,每间隔48小时分别进行1次有规则的刺激。经刺激6个月以后,则鼠龄分别为11个月和24个月。刺激参数为100微安或50微安,用0.1毫秒的双向脉冲,刺激时间持续为10分钟。

在最后一次电刺激后一个星期,开始实验性训练。所有的小鼠均进行跳下抑制防御任务的训练。然后,在训练后24小时测验小鼠对休克防御反应的保持。在行为实验以后,将所有的小鼠活杀。并用组织学的方法验证电极尖端的位置。

结果表明,和同年龄的对照组动物相比,先前在蓝斑进行有规则的、反复刺激的老年动物能防止记忆能力的丧失。其中,以接受50微安电流刺激的老年小鼠的行为活动有更明显的促进作用。然而,奇怪的是,年轻的小鼠在接受刺激后其行为活动并不受影响。

上述用电刺激的方法能改善老年小鼠的记忆障碍。那么,应用药理学的方法是否也能改善老年性的记忆障碍呢!而且,似乎药理学的方法更令人向往。因此,人们就想到应用Piperoxane- α_2 肾上腺素能受体阻断剂,它能使蓝斑激活。当系统地给予piperoxane时,结果表明piperoxane对蓝斑神经元有兴奋作用。

实验者设计了和上述的电刺激相类似的实验。他们分别用5个月和18个月龄的小鼠开始实验,先将实验动物分成互相独立的两组。给实验组动物腹腔注射piperoxane (0.5或1.0克/公斤,而给对照组动物腹腔注射生理盐水。每48小时注射一次,共持续六个月。

在六个月的给药期结束以后一个星期,便开始进行上述的行为训练和记忆测验。结果表明,和年轻的对照组的动物相比,反复接受piperoxane的老年小鼠(24个月龄)并不显示有记忆障碍。而注射生理盐水的老年小鼠,当在训练后24小时进行测验的时候,则表明有明显

的记忆障碍。这就说明piperoxane能增加蓝斑细胞的活动，同时它也能明显地减轻老年性的记忆障碍。

上述的两个实验资料就支持了蓝斑可能参与保护正常老年人的记忆过程。

如果说在年轻动物的记忆方面蓝斑是起了重要的作用话，那么，记忆力差的和记忆力好的年老动物之间在蓝斑可能会有差异。美国的加州大学曾进行了这方面的研究。他们用CFW种系的小鼠，月龄为24—26个月。先将小鼠进行跳台训练，训练后24小时，测定它们的记忆保持的情况。在实验结束后将动物进行编号并活杀。然后，对每个动物的整个蓝斑做一系列的组织切片，并将切片进行组织学染色。用一个统一的标准由两位实验者单独地对蓝斑细胞进行计数，并对两位观察者所得的结果进行比较和平均。当对所有的组织切片进行分析以后，便揭码并按照动物的行为表现对实验资料进行分析。结果表明，总的蓝斑细胞的数量和训练后24小时记忆的保持有明显的相关，记忆力差的小鼠其蓝斑的细胞数比记忆力好的小鼠要少（图4）。

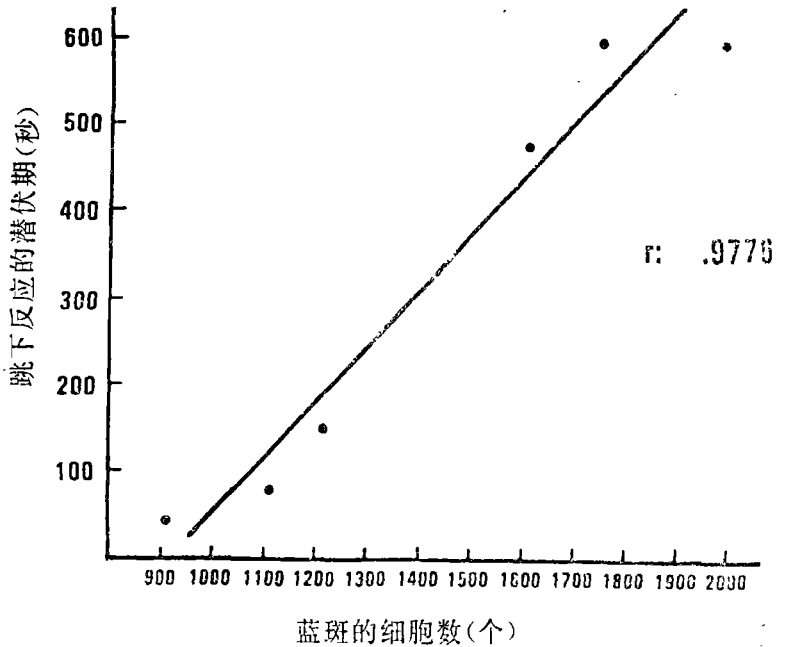


图4 老年动物的记忆功能和蓝斑细胞数之间的相关

在记忆功能的调节方面的许多报道，均支持多通道的相互作用系统的概念。Davies等人支持阿尔采木氏疾病是由于脑内胆碱能系统受损害的解释。Price报道，老年病人和Down's综合症的儿童的脑内下橄榄核(nucleus basalis)的细胞计数降低。而Windblad和Nilsson从老年病人的尸体解剖中发现，病人脑内的5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素以及它们的代谢产物有明显的局部性的降低。

Olpe认为，现在在临床上用来治疗记忆障碍的许多药物，如氯酯醒、脑复康都能使蓝斑神经元的放电频率增加。

因此，很显然，为了减轻老年人的记忆障碍以及阿尔采木氏疾病患者或其他病人的记忆

障碍, 将来的药物设计如果能重视在记忆的调节方面的多通道的观点, 这将是很有益的。

Ivan Izquierdo (1984)认为, 蓝斑在记忆的调节方面所起的作用是非常广泛的且颇为活跃的。并且, 他认为蓝斑是神经激素系统的策源地(homebase)。因此, 它很可能是筛选药物效应的令人感兴趣的部位。

神经肽或影响神经肽的作用或释放的药物, 由于它们能影响许多其它的神经递质系统, 因此, 它们的前景是非常广阔的。例如, 血管加压素在记忆的调节方面能影响脑内起主要作用的某些部位的儿茶酚胺的代谢。并且, 最近的免疫组织化学的研究已经表明, 血管加压素和其它的神经肽确实存在于大鼠的下丘脑。神经肽似乎是通过和中枢的儿茶酚胺能以及胆碱能系统的相互作用而影响记忆的。

现在, 真正用来改善老年人的记忆障碍和治疗记忆力衰退的药物, 一般并不是很有效的。患有记忆障碍或老年性记忆障碍的病人, 他们常常抱怨在日常的工作学习和生活中记不住事情。还有一些脑损伤或脑肿瘤患者, 医务工作者虽然抢救了他们的生命。但是, 他们往往丧失了记忆力。这给他们的生活带来了很大的痛苦。因此, 他们很希望通过服用某种药物就能恢复记忆力。从这个意义上来说, 某些神经肽或影响神经肽释放或作用的药物可能提供一个极好的前景。

参 考 文 献

- [1] Gamzu, E., in «Memory Dysfunctions», Olton, D.S. et al., Eds., Vol. 444, P. 370-393, 1985
- [2] Vincent, G. et al., in «Memory Dysfunctions», Olton, D.S. et al., Eds., Vol. 444 P. 489-491, 1985
- [3] Zonetzer, S.F., in «Memory Dysfunctions», Olton, D.S. et al., Eds., Vol. 444, P. 242-254, 1985
- [4] Izquierdo, I., TIPS-December, P. 493-494, 1984
- [5] Cumin, R. et al., «Psychopharmacology», 78, 104-111, 1982
- [6] Schindler, U., «Drug Development Research» 4, 567-576, 1984
- [7] Kubota, A. et al., Proceedings of Symposium on the Pharmacology of Learning and Memory, P. 96-117, 1981
- [8] Pontecorvo, M.J. et al., «Pharmacology Biochemistry & Behavior», Vol. 22, 745-753, 1985
- [9] Chapouthier, G., in «The Physiological Basis of Memory», Deutsch, J.A., Eds., P. 1-47, 1983
- [10] Deutsch, J.A. et al., «Physiological Psychology», P. 469-503, 1974
- [11] Hunter, B. et al., in «Handbook of Psychopharmacology», Vol. 8, P. 531-577, 1977
- [12] Saletu, J. et al., «Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology», Oct., 2(5), 269-285, 1980