

اثر فلوکستین بر اختلالات حرکتی ناشی از تزریق داخل نایگرال 6-هیدروکسی دوپامین در موش صحرائی

علیرضا محجل نایبی^{1,2*}، سیامک ریحانی راد³، جواد محمودی⁴، مرتضی ثمینی⁴

¹دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ²مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ³دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرند ⁴دانشکده دامپزشکی،

دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

تاریخ دریافت: 88/9/17، تاریخ پذیرش: 88/11/13

Effect of Fluoxetine on motor disorders induced by intranigral injection of 6-hydroxydopamine in rats

Mohajjel Nayebi Alireza^{*1,2}, Reyhani Rad Siyamak³, Javad Mahmoudi⁴, Morteza Samini⁴

¹Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, ²Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, ³Islamic Azad University-Marand Branch, ⁴Faculty of Specialized Veterinary Medicine Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran

Received: 8 Dec. 2009, Accepted: 2 Feb. 2010

Objectives: Parkinson is a neurodegenerative disease characterized by damage of striatal dopaminergic neurons. Recently it has been reported that other neurotransmitter systems, such as serotonergic neurons are involved in pathogenesis of Parkinson disease. Thus, we investigated the effect of fluoxetine, as a specific serotonin reuptake inhibitor, on motor disorders induced by unilateral infusion of 6-OH-dopamine into the substantia nigra, compact part (SNc). **Methods:** Study was carried out on male Wistar rats weighing between 180-200 g. In order to induce experimental model of Parkinson disease, 6-hydroxydopamine (6-OHDA, 8 µg/rat) was injected unilaterally into the SNc. 6-OHDA-induced catalepsy and balance disturbances were assessed respectively by using bar test and rotarod 5, 60, 120 and 180 minutes after intraperitoneal (i.p.) injections of the drugs. **Results:** 6-OHDA (8 µg/rat, Intra-SNc) induced noticeable ($P < 0.01, 0.001$) motor disorders of Parkinson disease. Fluoxetine alone (0.1, 0.5 and 1 mg/kg, i.p.) did not produce significant effect ($P > 0.05$) in bar test and rotarod. Whereas, fluoxetine (0.1, 0.5 and 1 mg/kg, i.p.) attenuated ($P < 0.01, 0.001$) and increased ($P < 0.05, 0.01$) 6-OHDA induced catalepsy and motor disturbances respectively. In 6-OHDA-lesioned rats, the effect of fluoxetine (0.5 mg/kg, i.p.) on catalepsy and balance disturbances was reversed ($P < 0.01, 0.001$) by NAN-190 (0.5 mg/kg, i.p.). **Conclusion:** Fluoxetine reduces 6-OHDA-induced catalepsy by affecting on 5-HT_{1A} receptors. Adjuvant therapy with fluoxetine and antiparkinsonian drugs may produce better control in Parkinson disease symptoms.

Key words: Fluoxetine; Motor disorders; 6-OHDA; Intra-nigral; Rat

زمینه و هدف: پارکینسون بیماری نورودژنراتیوی است که در اثر آسیب اعصاب دوپامینرژیک ناحیه استریاتوم ایجاد می شود. مطالعات اخیر نشان می دهند که برخی سیستم های عصبی از جمله اعصاب سروتونرژیک در بروز علائم بیماری نقش دارند. لذا در این مطالعه تاثیر داروی فلوکستین بعنوان مهار کننده اختصاصی آپتیک سروتونین بر اختلالات حرکتی ناشی از انفوزیون یک طرفه 6-هیدروکسی دوپامین به داخل بخش کمپکت جسم سیاه (SNc) در موش های صحرائی مورد بررسی قرار گرفت. **روش ها:** مطالعه بر روی موش های صحرائی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی 180-200 گرم انجام شد. برای ایجاد مدل تجربی بیماری پارکینسون از تزریق یک طرفه 6-هیدروکسی دوپامین (8 µg/rat) به داخل ناحیه SNc استفاده شد. کاتالپسی و اختلال تعادلی ناشی از 6-هیدروکسی دوپامین در زمان های 5، 60، 120 و 180 دقیقه بعد از تزریق داخل صفاقی داروها با استفاده از آزمون های استاندارد بار تست و روتارود مورد بررسی قرار گرفتند. **یافته ها:** نتایج نشان داد که تزریق 6-هیدروکسی دوپامین (8 µg/rat) به داخل هسته SNc توانست علائم بیماری پارکینسون را در حیوانات ایجاد کند ($P < 0/01, 0/001$). تجویز تنهائی داروی فلوکستین (0/1, 0/5, 1 mg/kg, i.p.) تاثیر معنی داری بر آزمون بار تست و روتارود نداشت ($P > 0/05$). در حالیکه با تجویز فلوکستین (0/1, 0/5, 1 mg/kg, i.p.) به حیوانات پارکینسونی شدت کاتالپسی کاهش ($P < 0/01, 0/001$) و اختلال تعادل حیوان افزایش ($P < 0/05, 0/01$) یافت. تاثیر فلوکستین (0/5 mg/kg, i.p.) بر کاتالپسی و اختلال تعادل حیوانات پارکینسونی توسط NAN-190 (0/5 mg/kg, i.p.) بر گشت داده شد ($P < 0/01, 0/001$). **نتیجه گیری:** داروی فلوکستین کاتالپسی ناشی از 6-هیدروکسی دوپامین را می کاهد که این اثر از طریق تاثیر بر گیرنده های 5-HT_{1A} می باشد. مصرف توأم این دارو به همراه سایر داروهای ضد پارکینسون احتمالاً می تواند موجب کنترل بهتر علائم بیماری گردد.

واژه های کلیدی: فلوکستین، اختلالات حرکتی، 6-هیدروکسی دوپامین، داخل هسته نیگرا، موش صحرائی

*Corresponding Author: Alireza Mohajjel Nayebi, Associate Professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. Tel: +98-411- 3372250; Fax: +98-411-3344798; E-mail: nayebia@tbzmed.ac.ir

نویسنده مسئول: علیرضا محجل نایبی، دانشیار، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، تلفن: 0411-3372250، نمابر: 0411-3344798

1- مقدمه

مطالعات نشان می‌دهد که تحریک گیرنده های 5-HT_{1A} علائم بیماری پارکینسون را در رت‌های پاکینسونی شده توسط 6-هیدروکسی دوپامین می‌کاهد (9,8). این اثر احتمالاً ناشی از کاهش آزاد سازی سروتونین است (10). آگونیست های گیرنده های 5-HT_{1A} ترن اور و آزادسازی دوپامین را افزایش می‌دهند (11,12). نتایج مطالعه قبلی ما نیز نشان می‌دهد که با تحریک گیرنده های 5-HT_{1A} توسط 8-OH-DPAT (8-هیدروکسی-2-[دی-ان-پروپیل آمینو]اترالین) و بوسپیرون کاتالپسی ناشی از 6-هیدروکسی دوپامین در موش‌های صحرائی کاهش می‌یابد (13). هدف از انجام این تحقیق، مطالعه اثر داروی فلوکستین (مهار کننده اختصاصی آپتیک سروتونین) بر اختلالات حرکتی ناشی از تزریق یک طرفه داخل نیگرا 6-هیدروکسی دوپامین و بررسی نقش احتمالی گیرنده های 5-HT_{1A} در آثار دیده شده می‌باشد.

2- مواد و روش کار**1-2: حیوانات**

این مطالعه تجربی بر روی موش صحرائی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی 180-200 گرم انجام شد. حیوانات به طور تصادفی به گروه های هشت تائی تقسیم شدند و هر چهار حیوان در یک قفس استاندارد در سیکل روشنایی و تاریکی 12 ساعته با تهویه مناسب و دمای 25 ± 3 نگهداری شدند. در تمام طول بررسی حیوانات به میزان کافی آب و مواد غذایی در دسترس داشتند. در زمان مطالعه رفتاری حیوانات 1-2 ساعت قبل به فضای آزمایشگاه منتقل شدند تا نسبت به شرایط فضای آزمایشگاه سازگاری حاصل شود. در تمامی مطالعات رفتاری پس از آشنائی 3 روزه حیوانات به محیط و شرایط آزمایش، حیواناتی که همکاری لازم را در آزمون های مورد نظر داشتند انتخاب می‌شدند.

2-2: مواد

فلوکستین (Sigma)، 6-هیدروکسی دوپامین (6-OHDA, Sigma)، 8-هیدروکسی-2-[دی-ان-پروپیل آمینو]اترالین (8-OH-DPAT, Sigma)، 1-2-[متوکسی فنیل]-4-4-2 (FTALIMIDOL) بوتیل پیرازین هیدروبروماید (NAN-190, Sigma)، دزی پرامین (Sigma). تمامی داروها بطور تازه در دوزهای مورد نظر تهیه می‌شدند. پودر داروی فلوکستین، 8-OH-DPAT، NAN-190 و دزی پرامین در حلال نرمال سالین و 6-OHDA در نرمال سالین حاوی 0/2 درصد اسد اسکوربیک حل می‌شد.

3-2: جراحی و تزریق 6-هیدروکسی دوپامین به داخل هسته SNc

بیماری پارکینسون بیماری عصبی-روانی (Neuropsychiatric) است که در 1٪ افراد بالای 50 سال دیده می‌شود. علامت عمده آن ترمور، سفتی عضلات (Rigidity) و برادی کینزیا می‌باشد. همچنین برخی از علائم غیر حرکتی نیز چون اختلال در رفتارهای شناختی و افسردگی نیز معمولاً در بیماران دیده می‌شود (1). از نظر پاتولوژیکی مهمترین ویژه گی این بیماری تخریب و دژنره شدن اعصاب دوپامینرژیک ناحیه پارس کومپاکتای جسم سیاه (SNc) است که دلیل عمده اختلالات حرکتی بیماری می‌باشد (1). در زمینه نقش سایر سیستم های دوپامینرژیک و نیز سایر سیستم های عصبی در ایجاد بیماری نسبتاً مطالعات کمی انجام شده است. اینکه سایر سیستم های نوروترانسمیتری چون کلی نرژیک، نورآدرنرژیک و سروتونرژیک در بیماری دخالت دارند از مطالعات اولیه قبلی مطرح بوده است (2). بعنوان مثال دیده شده است که در بیماران فوت شده سطح 5-HIAA (متابولیت سروتونین) و سروتونین در ناحیه گانگلیون پایه (Basal ganglia) کاهش می‌یابد (3,4). کاهش سطح سروتونین در بیماران نیز می‌تواند عامل ایجاد افسردگی در آنان باشد. نتایج یک مطالعه نشان می‌دهند که مهار کننده های اختصاصی آپتیک سروتونین می‌توانند در موشها اختلالات حرکتی بیماری پارکینسون را بهبود دهند (5).

سروتونین در نشانه های شناختی بیماری چون تثبیت حافظه و تنظیم اعمال حرکتی دخالت دارد. مطالعات حیوانی نشان داده است که این نوروترانسمیتر بر آزادسازی دوپامین از ناحیه استریاتوم اثر مهاری دارد (6). در برخی موارد نیز نتایج مطالعات انجام شده در زمینه تداخل بین سروتونین و دوپامین در بیماری پارکینسون، متناقض می‌باشند. بعضی از مطالعات نشان داده است که سروتونین اثر مهاری بر آزاد سازی دوپامین ناحیه استریاتوم دارد (6) در حالیکه برخی نیز مدعی آن هستند که سروتونین سبب تسهیل آزاد سازی دوپامین در ناحیه مورد نظر می‌شود (7). این تناقض می‌تواند ناشی از نوع سبب تایپ گیرنده سروتونین باشد بطوریکه اثر تحریکی بر آزاد سازی دوپامین از طریق تحریک گیرنده 5-HT_{2a/2b} و اثر مهاری از طریق گیرنده 5-HT_{2c} اعمال می‌شود (1).

در بین گیرنده های متعدد سروتونین گیرنده 5-HT_{1A} توزیع گسترده ای در سرتاسر گانگلیون پایه دارد (1). این گیرنده در پیش سیناپس اعصاب سروتونینی هسته راف خلفی که به گانگلیون پایه عصب دهی دارند یافت می‌شود (1).

5-4: بررسی تعادل حرکتی

برای بررسی تعادل و اختلال حرکتی حیوان بر روی میله گردان از آزمون روتارود استفاده شد (14، 15). برای این منظور حیوان بر روی میله گردان با دور 10 دور دقیقه قرار داده شد و مدت زمانی را که حیوان قادر به ایستادن و حفظ تعادل بر روی میله گردان بود برحسب ثانیه ثبت می گردید.

6-4: روش تجزیه و تحلیل آماری داده ها

نتایج به صورت Mean±SEM بیان شده اند. برای مقایسه تفاوت بین میانگین داده ها از آزمون ANOVA استفاده شد و در صورت وجود اختلاف معنی دار از پس آزمون Tukey استفاده شد. در تمام آزمون های آماری $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

3- نتایج

1-3: تاثیر 6-هیدروکسی دوپامین در ایجاد

اختلالات حرکتی

در سه گروه 10 تایی از حیوانات که به ترتیب عبارتند از گروه دریافت کننده نرمال سالین (1 میلی لیتر به ازای هر کیلو گرم وزن)، گروه sham جراحی (تمامی مراحل جراحی بجز تزریق دارو انجام و در نهایت محل جراحی بخیه زده شد) و سم 6-OHDA (8 میکروگرم به ازای هر حیوان) اختلالات حرکتی به روش بار تست و روتارود مورد بررسی قرار گرفت. همانطوریکه که در شکل 1 نشان داده شده است 6-OHDA در دوز مورد نظر توانست کاتالپسی و اختلال در تعادل ایجاد کند و تفاوت زمان های آزمون بار تست و روتارود این گروه درمقایسه با گروه دریافت کننده سالین و Sham از نظر آماری در تمامی زمانها (5، 60، 120، و 180 دقیقه) معنی داری بود ($P < 0.001$).

2-3: تاثیر دوزهای مختلف فلوکستین در ایجاد

اختلالات حرکتی

برای بررسی اثر احتمالی دوزهای 0/1، 0/5 و 1 میلی گرم داروی فلوکستین بر زمانهای بار تست و آزمون روتارود به سه گروه 10 تایی از حیوانات به ترتیب داروی فلوکستین در دوزهای مورد نظر تجویز و از نظر ایجاد کاتالپسی و اختلال تعادلی مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان تجویز به تنهایی داروی فلوکستین در دوزهای مورد نظر هیچ تغییر معنی داری را در زمانهای بار تست و روتارود ایجاد نکرد. به عبارت دیگر این دارو در دوزهای بکار رفته، به تنهایی هیچ گونه اختلال حرکتی معنی داری را در حیوانات موجب نشد (شکل 2).

تزریق 6-هیدروکسی دوپامین به داخل هسته جسم سیاه (SNc) به روش جراحی با کمک دستگاه استرئوتاکس و توسط پمپ انفوزیون انجام شد. برای این کار ابتدا حیوان را با استفاده از تزریق داخل صفاقی تیوپیتال سدیم (40 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) بیهوش نمودیم. در موارد لزوم در صورت به هوش آمدن حیوان با تزریق دوز اضافی 4mg/kg تیوپیتال سدیم بیهوشی برقرار می گردید. بعد از بیهوشی کامل (عدم وجود رفلکس قرنیه و انگشت پا) سر حیوان در دستگاه استرئوتاکس (استولتینگ، آمریکا) ثابت می گردید. سپس پوست جمجمه تراشیده شده و بعد از برش پوست آن ناحیه جمجمه حیوان نمایان می شد. تزریق 6-هیدروکسی دوپامین به طور یک طرفه به ناحیه کمپکت جسم سیاه (Substantia nigra compact part; SNc) با مختصات AP: -5 mm، ML: -2/1 و DV: -7/9 بر اساس نقطه رفرنس برگما انجام می شد. برای این کار بعد از سوراخ کردن جمجمه به کمک سرنگ هامیلتون و پمپ میکرواینجکشن 6-هیدروکسی دوپامین به مقدار 8 میکروگرم در 2 میکرولیتر و با سرعت 0/3 میکرولیتر در دقیقه به هسته مورد نظر تزریق می شد. نیم ساعت قبل از تزریق 6-هیدروکسی دوپامین، داروی دزی پرامین به روش داخل صفاقی و با دوز 20 میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن تزریق می شد تا از ورود 6-OHDA به داخل اعصاب نورآدرنژیک و آسیب آنها جلوگیری شود. پس از تزریق 6-هیدروکسی دوپامین محل را بخیه زده و بعد از طی دوره ریکاوری 7 روزه جهت بررسی کاتالپسی و اختلال در تعادل به روش بار تست و روتارود مورد ارزیابی قرار گرفتند. در پایان مطالعات رفتاری برای اطمینان از تزریق صحیح دارو به ناحیه SNc، در دو گروه از حیوانات پس از فیکس کردن مغز در فرمالین 7٪ و تهیه مقطع از محل تزریق، بررسی بافتی انجام شد.

4-4: بررسی کاتالپسی

برای بررسی کاتالپسی از روش استاندارد Bar test استفاده شد (5). در این روش دوپای جلویی حیوان بر روی میله ای چوبی به قطر 0/9 سانتی متر و به ارتفاع 9 سانتی متر از زمین قرار داده می شود و مدت زمانی را که حیوان در وضعیت ثابت باقی می ماند اندازه گرفته می شود. زمان قطع آزمایش زمانی است که حیوان یکی از پاهای جلویی خود را از روی میله بردارد و یا اینکه سر خود را بطور جستجوگریانه تکان دهد. زمان 720 ثانیه بعنوان زمان قطع آزمایش در نظر گرفته می شد. این آزمایش در زمانهای 5، 60، 120 و 180 دقیقه بعد از تزریق داروها تکرار می شد.

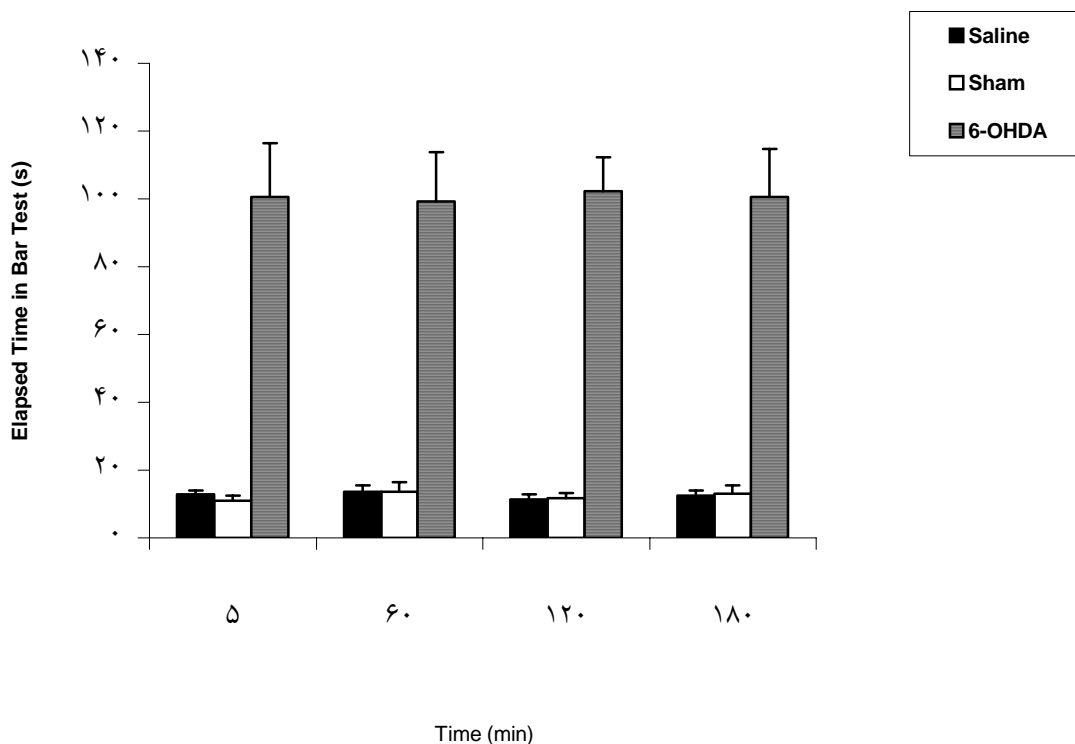
میلی گرم) و NAN-190 (0/5 میلی گرم) بعنوان آنتاگونیست گیرنده های 5-HT_{1A} قرار گرفته بودند تاثیر فلوکستین (0/5 میلی گرم) در بهبود علائم کاتالپسی و اختلال تعادلی، برگشت یافت بطوریکه این گروه در مقایسه با گروه حیوانات پارکینسونی دریافت کننده فلوکستین (0/5 میلی گرم) در زمانهای 60، 120 و 160 ($P < 0/01, 0/001$) و 180 دقیقه آزمون روتارود تفاوت معنی داری را نشان داد. به عبارت دیگر اثر فلوکستین در کاهش کاتالپسی و اختلال تعادل ناشی از 6-OHDA توسط داروی NAN-190 برگشت داده شد. همچنین تجویز NAN-190 به حیوانات پارکینسونی شده در مقایسه با گروه حیوانات پارکینسونی (دریافت کننده 6-OHDA) هیچ تاثیر معنی داری بر شدت اختلالات حرکتی نداشت (شکل 4)

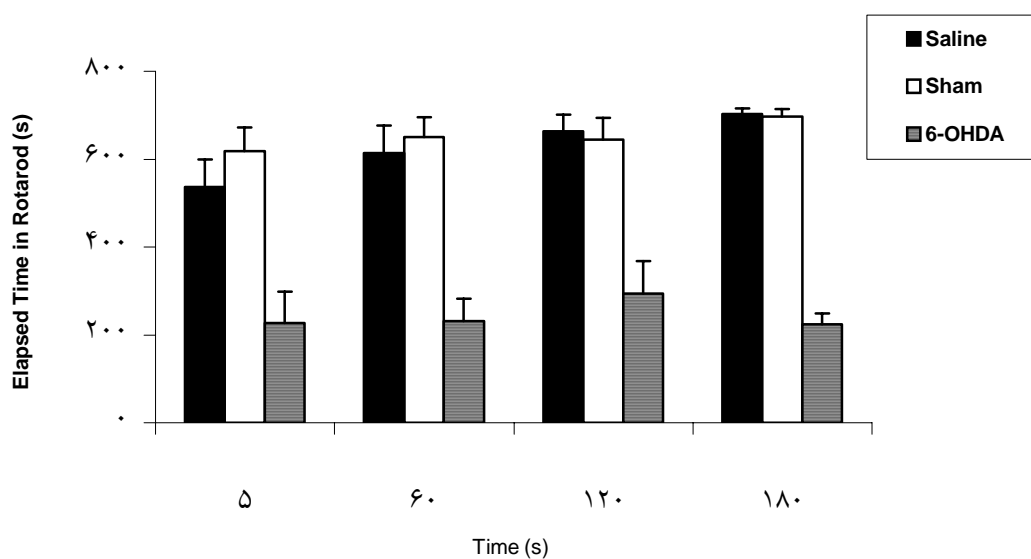
3-3: تاثیر دوزهای مختلف فلوکستین بر اختلالات حرکتی ناشی از 6-هیدروکسی دوپامین

نتایج شکل 3 نشان می دهد که داروی فلوکستین در هر سه دوز در زمانها 60، 120 و 180 دقیقه بعد از تزریق باعث بهبود کاتالپسی ناشی از 6-OHDA می گردد و زمان بار تست را بطور معنی داری ($P < 0/01, 0/001$) در مقایسه به گروه 6-OHDA+Saline کاهش میدهد. همچنین نتایج آزمون روتارود نشان می دهد که این دارو در زمان های 60، 120 و 180 دقیقه زمان تست روتارود را در مقایسه با گروه 6-OHDA+Saline می کاهد ($P < 0/05, 0/01$).

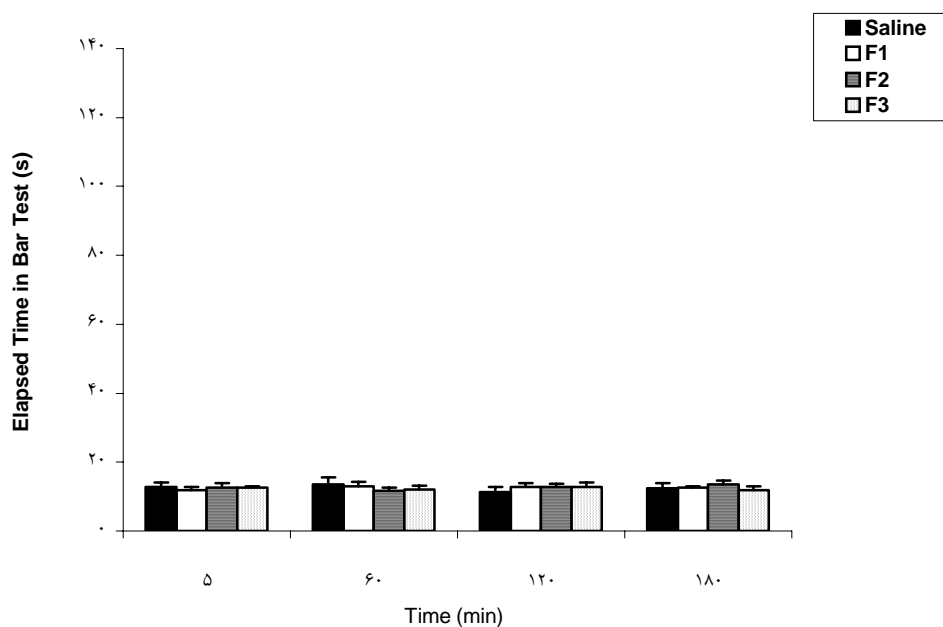
3-4: تاثیر مصرف همزمان NAN-190 و فلوکستین بر اختلال حرکتی ناشی از 6-هیدروکسی دوپامین

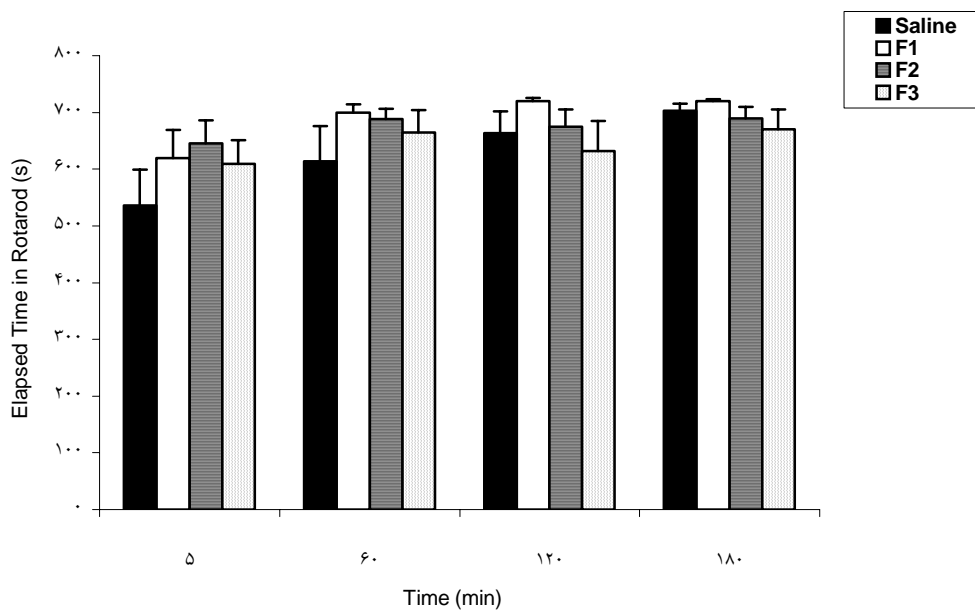
در گروهی از حیوانات پارکینسونی (دریافت کننده 6-OHDA) که بطور همزمان تحت درمان با فلوکستین (0/5



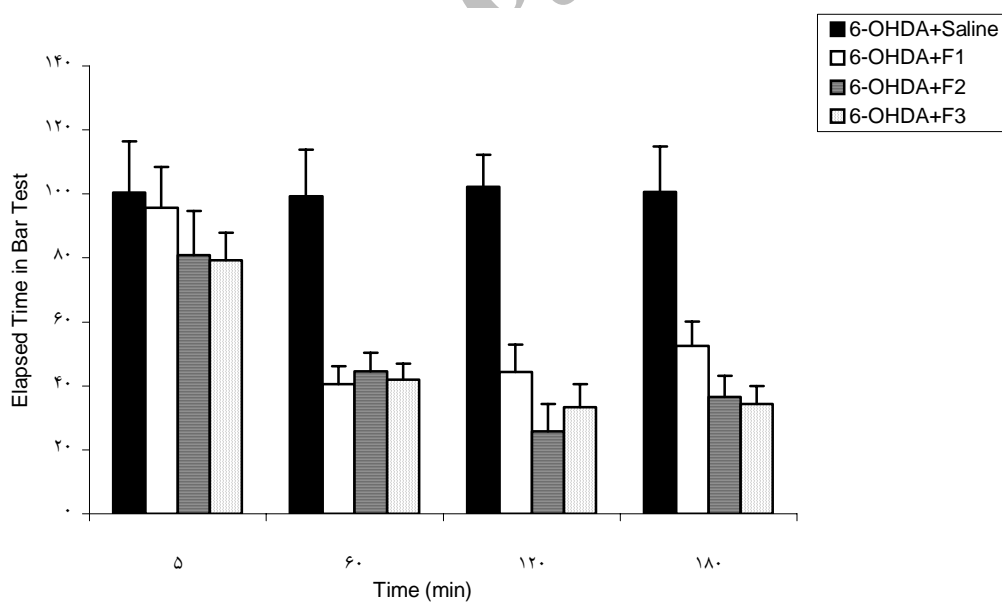


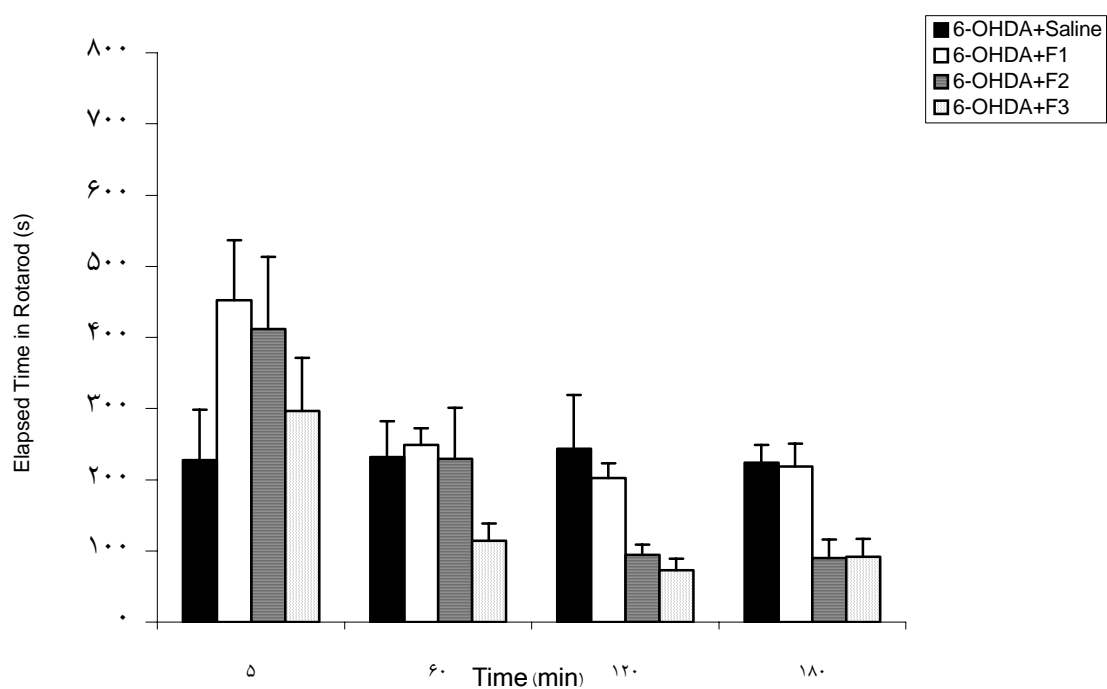
شکل 1. تاثیر 6-هیدروکسی دوپامین (8 $\mu\text{g}/\text{rat}$) بر اختلالات حرکتی (A: بار تست، B: روتارود)، داده های به شکل $\text{mean} \pm \text{SEM}$ نشان داده شده اند، $n = 8$ حیوان در هر گروه، $a P < 0.001$ و $b P < 0.01$ در مقایسه با گروه سالیین و شام. 6-OHDA = 6-هیدروکسی دوپامین



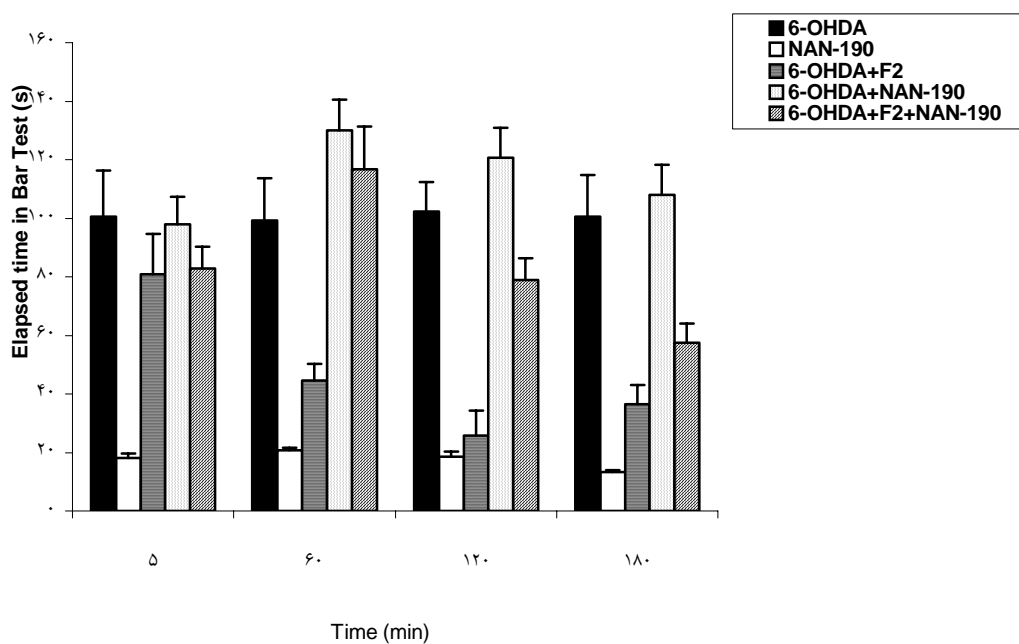


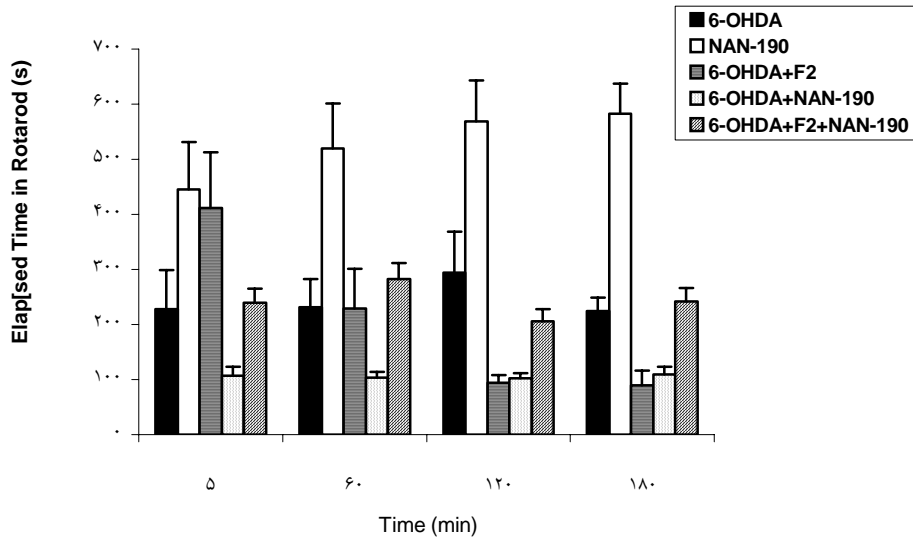
شکل 2. تاثیر دوزهای مختلف فلوکستین ($F1=0/1$, $F2=0/5$ و $F3=1$ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) در ایجاد اختلالات حرکتی (A: بار تست، B: روتارود)، داده های به شکل $mean \pm SEM$ نشان داده شده اند، $n=8$ حیوان در هر گروه.





شکل 3. تاثیر دوزهای مختلف فلوکستین ($F3=1$ و $F2=0/5$, $F1=0/1$) میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) بر اختلالات حرکتی ناشی از 6-هیدروکسی دوپامین (A): بار تست، (B: روتارود)، داده های به شکل $\text{mean} \pm \text{SEM}$ نشان داده شده اند، $n=8$ حیوان در هر گروه، $a P<0/001$ ، $b P<0/01$ و $c P<0/05$ در مقایسه با گروه 6-OHDA.OHDA+Saline 6-هیدروکسی دوپامین





شکل 4. اثر مصرف همزمان NAN-190 (0/5 mg/kg, i.p.) و فلوکستین ($F2=0/5$ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) بر اختلال حرکتی ناشی از 6-هیدروکسی دوپامین. (A: بار تست، B: روتارود)، داده های به شکل $mean \pm SEM$ نشان داده شده اند، $n=8$ حیوان در هر گروه، $P<0/001$ ، a ، $P<0/01$ و b و c در مقایسه با گروه 6-OHDA+Saline=6-OHDA-هیدروکسی دوپامین

4-بحث

پارکینسون بیماری نورودژنراتیوی است که بعلت تخریب اعصاب دوپامینی ناحیه پارس کومپکتای جسم سیاه ایجاد می شود. بیماری با اختلالات حرکتی چون سفتی عضلات، ترمور، کاتالپسی و کندی حرکت (برادی کینزیا) همراه است (1). در این مطالعه اثر داروی فلوکستین و نقش احتمالی گیرنده های $5-HT_{1A}$ بر علائم بیماری پارکینسون مورد بررسی قرار گرفت. سمومی چون 1-متیل-4-فنیل-3،2،1 و 6-تتراهیدروکسی پیریدین (MPTP)، 6-هیدروکسی دوپامین و یا داروهای نورولپتیک در اغلب مطالعات فارماکولوژیک برای ایجاد مدل تجربی بیماری مورد استفاده قرار می گیرند (1،16).

برای ایجاد علائم بیماری پارکینسون از تزریق یک طرفه سم 6-هیدروکسی دوپامین به داخل ناحیه پارس کومپکتای جسم سیاه استفاده شد و اختلالات حرکتی چون کاتالپسی و تعادل حرکتی با استفاده از روش های استاندارد بار تست و روتارود بررسی شدند. به منظور تخریب اختصاصی اعصاب دوپامینرژیک قبل از تزریق 6-هیدروکسی دوپامین داروی دزی پرامین (مهار کننده آبتیک نرونی نورآدرنالین) به روش داخل صفاقی (9) به حیوانات تزریق گردید. نتایج ما نشان می دهد که 6-هیدروکسی دوپامین در دوز بکار رفته قادر به ایجاد علائم بیماری پارکینسون در حیوانات بود بطوریکه

در بار تست و روتارود بین گروه دریافت کننده 6-هیدروکسی دوپامین و گروه دریافت کننده سالین و Sham جراحی تفاوت کاملاً معنی داری دیده شد. از این رو در بقیه گروه های مورد مطالعه برای ایجاد مدل بیماری پارکینسون از دوز 8 میکرو گرم 6-هیدروکسی دوپامین استفاده شد.

داروی فلوکستین توانست کاتالپسی ناشی از 6-هیدروکسی دوپامین را تقریباً بطور وابسته به دوز کاهش دهد. این نتایج با نتایج مطالعات قبلی که نشانگر دخالت اعصاب سروتونرژیک در علائم و نشانه های بیماری پارکینسون هستند مطابقت می نماید (8،9،13،17،18). نتایج بررسی های قبلی نشان میدهد که سروتونین در گانگلیون پایه از طریق تاثیر بر گیرنده های $5-HT_{1A}$ و مهار آزاد سازی سروتونین، آزاد سازی دوپامین از ناحیه استریاتوم را تسهیل می کند (7). برخی از محققین نشان داده اند که آگونیست های گیرنده $5-HT_{1A}$ می توانند در حیوانات پارکینسونی علائم حرکتی بیماری را کاهش دهند (8،9). مطالعه قبلی ما نیز نشان میدهد که داروی بوسپیرون (آگونیست نسبی گیرنده $5-HT_{1A}$) کاتالپسی ناشی از 6-هیدروکسی دوپامین را می کاهش دهد که این اثر از طریق تاثیر بر گیرنده های $5-HT_{1A}$ ایجاد می گردد (13). در این مطالعه داروی فلوکستین در هر سه دوز بکار رفته توانست کاتالپسی ناشی از 6-

به ترتیب سبب مهار و افزایش آزادسازی سروتونین و دوپامین گردیده و از این طریق کاتالپسی را کاهش می‌دهد. گزارشات قبلی نیز نشان داده اند که آگونیست های گیرنده $5-HT_{1A}$ بر آزاد سازی دوپامین ناحیه استریاتوم اثر تحرکی دارند(1). با این وجود برای اثبات این فرضیه نیاز به مطالعات بعدی است که در آن میزان تغییرات محتوی دوپامین و سروتونین ناحیه استریاتوم بدنال مصرف آگونیست های $5-HT_{1A}$ و یا مهارکننده های آپتیک سروتونین با استفاده از تکنیک هائی چون میکرودیالیز بافتی بررسی شود.

امروزه استفاده از روش های درمانی توام (ادجوانت تراپی) جهت افزایش کارائی و اثر بخشی داروهای ضدپارکینسون مورد توجه بسیاری از محققین است. در بیماران پارکینسونی اختلالات رفتاری چون اضطراب و افسردگی شیوع بالائی دارد(21،22) و اغلب بیماران بدلیل کاهش محتوی دوپامین مغز از افسردگی نیز رنج می برند. از این رو پیشنهاد می شود که مصرف فلوکستین به همراه داروهای رایج موثر در پارکینسون نه تنها می تواند در بهبود کاتالپسی ناشی از بیماری سودمند باشد بلکه علائم افسردگی را نیز در بیماران می کاهش دهد.

5- نتیجه گیری

نتایج مطالعه ما نشان می دهد که فلوکستین در کنترل کاتالپسی در مدل تجربی بیماری پارکینسون موثر است که این اثر از طریق تاثیر بر گیرنده های $5-HT_{1A}$ اعمال می گردد. همچنین پیشنهاد می شود که در مطالعات بعدی کارائی این دارو و آگونیست های گیرنده $5-HT_{1A}$ در کاهش علائم بیماری پارکینسون به روش کارآزمائی بالینی نیز مورد مطالعه قرار گیرد.

6- تشکر و قدردانی

بدینوسیله از ریاست محترم مرکز تحقیقات کاربردی داروئی و شبکه تحقیقات داروئی که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند صمیمانه تشکر می نمایم.

هیدروکسی دوپامین را کاهش دهد ولی در آزمون روتارود زمان باقی ماندن حیوانات بر روی میله گردان را کاهش داد. این دارو به تنهائی در هیچ یک از دوز های بکار رفته تاثیر معنی داری بر کاتالپسی و تعادل حیوانات نداشت. در آزمون روتارود هر چند که کاهش جزئی در زمان آزمون دیده شد ولی این کاهش از نظر آماری معنی دارد نبود. آزمون روتارود یک روش استاندارد برای بررسی اختلال در تعادل حرکتی ناشی از آسیب های مغزی و یا داروها در حیوانات است (14) که در مدل های تجربی بیماری پارکینسون در ارزیابی اثر داروها بر بهبود اعمال حرکتی کاربرد دارد. در این مطالعه فلوکستین نه تنها زمان حفظ تعادل حیوانات بر روی میله گردان را افزایش نداد بلکه زمان آزمون روتارود را کاهش داد. این اثر احتمالاً ناشی از اثرات آرام بخشی داروی فلوکستین باشد که با ایجاد آثار سداتیوی سبب کاهش طول مدت باقی ماندن بر میله گردان گردیده است. گزارشات قبلی نیز حاکیست که فلوکستین با افزایش تاثیر گابا بر گیرنده های $GABA_A$ اثر آرامبخشی ایجاد میکند(19) که کوتاه شدن مدت زمان باقی ماندن بر میله گردان را می تواند توضیح دهد. نتایج مطالعه مشابه دیگر نشان میدهد که فلوکستین در موشهای صحرائی مبتلا به دیسکینزیا تاثیری بر زمان آزمون روتارود ندارد (20) در حالیکه این دارو کاتالپسی را که یکی از اختلالات حرکتی بیماری پارکینسون است به طرز موثری توانست بهبود دهد. این نتیجه با نتایج قبلی ما که نشانگر تاثیر داروی بوسپیرون در بهبود کاتالپسی رتهای پارکینسونی است (13) و نیز گزارش دیگر که حاکی از تاثیر این دارو در کاهش کاتالپسی ناشی از هالوپریدول است (5) مطابقت می نماید و تاثیر داروهای افزایش دهنده فعالیت اعصاب سروتونرژیک در کم کردن کاتالپسی بیماری پارکینسون را تأیید می نماید. در عمل اثر فلوکستین در کاهش کاتالپسی ناش از 6- هیدروکسی دوپامین توسط داروی $NAN-190$ برگشت داده شد. از این رو به نظر می رسد که فلوکستین با افزایش سطح سروتونین مغز و در نتیجه تاثیر بر گیرنده های $5-HT_{1A}$ موجود در غشاء پیش سنایسی اعصاب سروتونرژیک

References:

- Scholtissen B., Verhey F.R.J. Steinbusch H.W.M., Leentjens A.F.G. Serotonergic mechanisms in Parkinson's Disease: opposing results from preclinical and clinical data, *Journal of Neural Transmission*, 2006, 113: 59-73.
- Miyawaki E., Meah Y., Koller W.C. Serotonin, dopamine and motor effects in Parkinson's disease, *Clin. Neuropharmacol.*, 1997,20: 300-310.
- Chase T.N. Serotonergic mechanisms in parkinson's disease, *Arch. Neurol.*, 1972, (27): 354-356.
- Chen C.P., Alder J.T., Bray L., Kingsbury A.E., Francis P.T., Foster O.J. Post synaptic $5-HT_{1A}$ and $5-HT_{2A}$ receptors are increased in parkinson's disease neocortex, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1998, 861: 288-289.

5. Pires J.G., Bonikovski V., Futuro-Neto H.A. Acute effects of selective serotonin reuptake inhibitors on neuroleptic-induced catalepsy in mice, *Braz. Med. Biol. Res.*, 2005, 38: 1867-1872.
6. De Deurwaerdere P., Navailles S., Berg K.A., Clark W.P., Spampinato U. Constitutive activity of the serotonin 2C receptor inhibits in vivo dopamine release in the rat striatum and nucleus accumbens, *J. Neurosci.*, 2004, 24: 3235-3241.
7. Benloucif S., Keegan M.J., Galloway M.P., Serotonin-facilitated dopamine release in vivo: pharmacological characterization, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1993, 265:373-377.
8. Matsubara K., Shimizu K., Suno M., Ogawa K., Awaya T., Yamada T., Noda T., Satomi M., Ohtaki K., Chiba K., Tasaki Y., Shiono H. Tansospirone, a 5-HT_{1A} agonist, ameliorates movement disorder via non-dopaminergic systems in rats with unilateral 6-hydroxydopamine-generated lesions. *Brain Res.*, 2006, 1112: 126-133.
9. Dupre K.B., Eskow K.L., Barnum C.J., Bishop C., Striatal 5-HT_{1A} receptor stimulation reduces D₁ receptor-induced dyskinesia and improves movement in the hemiparkinsonian rat, *Neuropharmacology*, 2008, 55: 1321-1328.
10. Riad M., Garcia S., Watkins K.C., Jodoin N., Doucet E., Langlois X., el Mestikawy S., Hamon M., Descarries L. Somatodendritic localization of 5-HT_{1A} and preterminal axonal localization of 5-HT_{1B} serotonin receptors in adult rat brain, *J. Comp. Neurol.*, 2000, 417: 181-194.
11. Hamon M., Fattaceini C.M., Adrien J., Gallissot M.C., Martin P., Gozlan H. Alterations of central serotonin and dopamine turnover in rats treated with ipsapirone and other 5-hydroxytryptamine_{1A} agonists with potential anxiolytic properties, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1988, 246: 745-752.
12. Ichikawa J., Meltzer H.Y. R(+)-8-OH-DPAT, a serotonin_{1A} receptor agonist, potentiated S(-)-sulpiride-induced dopamine release in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens but not striatum, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, 291: 1227-1232.
13. Nayebi M.A., Reyhani- Rad S., Saberian M., Azimzadeh S., Samini M. Bupirone improves 6-hydroxydopamine-induced catalepsy through stimulation of nigral 5-HT_{1A} receptors in rat. *Pharmacological Reports*, 2010, 62(2): (In press).
14. Hamm R.J., Pike B.R., O'Dell D.M., Lyeth B.G., Jenkins L.W. The rotarod test: an evaluation of its effectiveness in assessing motor deficits following traumatic brain injury, *J. Neurotrauma.*, 1994, 11: 187-196.
15. Nayebi A.M., Nazemiyeh H., Omidbakhsh R., Çobanoglu S. Analgesic effect of the methanol extract of *Erica arborea* (L.) in mice using formalin test. *Daru*, 2008, 16: 229-232.
16. Wang S., Hu L.F., Yang Y., Ding J.H., HU G. Studies of ATP-sensitive potassium channels on 6-hydroxydopamine and haloperidol rat models of Parkinson's disease: Implications for treating Parkinson's disease? *Neuropharmacology*, 2005, 48: 984-992.
17. Eskow K.L., Gupta V., Alam S., Park J.Y., Bishop C. The partial 5-HT_{1A} agonist buspirone reduces the expression and development of l-DOPA-induced dyskinesia in rats and improves l-DOPA efficacy, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2007, 87: 306-314.
18. Muñoz A., Carlsson T., Tronci E., Kirik D., Björklund A., Carta M. Serotonin neuron-dependent and -independent reduction of dyskinesia by 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor agonists in the rat Parkinson model, *Exp. Neurol.*, 2009, 219: 298-307.
19. Pinna G., Costa E., Guidotti A. Fluoxetine and norfluoxetine stereospecifically facilitate pentobarbital sedation by increasing neurosteroids, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2004, 101: 6222-6225.
20. Dekundy A., Lundblad M., Danysz W., Cenci M.A. Modulation of L-DOPA-induced abnormal involuntary movements by clinically tested compounds: further validation of the rat dyskinesia model. *Behav. Brain Res.*, 2007, 179: 76-89.
21. Forjaz M.J., Rodriguez-Blázquez C., Martinez-Martin P. Rasch analysis of the hospital anxiety and depression scale in Parkinson's disease, *Mov. Disord.*, 2008, 24: 525-531.
22. Schrag A, Barone P., Brown R.G., Leentjens A.F.G, McDonald W.M., Starkstein S., Weintraub D., Poewe W., Rascol O., Sampaio C., Stebbins G.T., Goetz C.G. Depression Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations, *Mov. Disord.*, 2007, 22: 1077-1092.