

## اثر تزریق فلوکستین در ناحیه CA1 هیپوکامپ بر حافظه و یادگیری فضایی

### موش‌های صحرایی نر بالغ در Morris water Maze

ناصر نقدی<sup>۱</sup>، الهام جلالوند<sup>۲</sup>، علی حائری روحانی<sup>۱</sup>، ناهید مجلسی<sup>۱</sup>

۱- انستیتو پاستور ایران، بخش فیزیولوژی و فارماکولوژی

۲- دانشگاه تهران، دانشکده علوم، آزمایشگاه فیزیولوژی جانوری

#### چکیده

فلوکستین یک متوقف کننده برداشت مجدد سروتونین با خواص ضد افسردگی است. از آنجا که متوقف کننده‌های برداشت مجدد سروتونین دارای اثرات قابل توجهی بر روندهای مربوط به یادگیری و حافظه می‌باشند، در این مطالعه به بررسی اثرات فلوکستین بر یادگیری فضایی موش‌های صحرایی در Morris Water Maze (MWM) پرداختیم. برای این منظور در هر دو طرف ناحیه CA1 هیپوکامپ موش‌های صحرایی کانول‌هایی را قرار داده و هر روز ۲۵ دقیقه قبل از آموزش، فلوکستین را با دوزهای ۶، ۱۲، ۱۸ یا ۲۴ میکروگرم داخل CA1 هیپوکامپ و یا حامل آن (آب مقطر) به میزان ۰/۵ میکرولیتر به صورت دو طرفه به داخل کانول‌ها تزریق می‌شد. در یادگیری فضایی در MWM (۳ روز) موش‌های صحرایی باید سکوی نامیری را پیدا کنند بدون آنکه در این ۳ روز جای آن تغییر کند. در روز چهارم برای بررسی سیستم‌های بینایی - حرکتی و تأیید صحت آنها، سکو را بالای سطح آب بطور آشکار قرار دادیم. نتایج به دست آمده نشان دادند که فلوکستین تزریق شده به داخل ناحیه CA1 هیپوکامپ، افزایش وابسته به دوزی در زمان لازم برای یافتن سکو، مسافت طی شده و زاویه قرارگیری حیوان نسبت به سکو در گروه‌های دریافت کننده فلوکستین در مقایسه با گروه کنترل در دوز ۱۲ میکروگرم در نیم میکرولیتر را نشان می‌دهد اما هیچ اثری بر سیستم بینایی - حرکتی ندارد. به نظر می‌رسد که داروی فلوکستین به صورت وابسته به دوز در یادگیری فضایی در MWM اشکال ایجاد می‌کند.

واژه‌های کلیدی: فلوکستین، هیپوکامپ، حافظه فضایی، موش صحرایی، Morris Water Maze.

#### مقدمه

و برای یادگیری احترازی فعال و غیر فعال اثر تسهیلی [۶] یا ممانعت کنندگی داشته [۳۴، ۳۱] و یا بی‌اثر است [۲۰]. همچنین استفاده از روش‌هایی که غلظت سروتونین را در شکاف سیناپسی بالا می‌برند یا حافظه را افزایش می‌دهند و یا فراموشی ناشی از عوامل دیگر را کاهش می‌دهند [۲۸، ۲۲، ۱].

سیستم سروتونرژیک نقش مهمی را در روند یادگیری و حافظه ایفاء می‌کند [۲۳]. اطلاعاتی که در باره اثرات سروتونین بر حافظه و یادگیری وجود دارد متناقض می‌باشد. برای مثال گزارش شده است که پاراکلروفیل آلانین که متوقف کننده سنتز سروتونین می‌باشد [۲۵]، عملکرد تثبیت یا به خاطر آوری را تسهیل می‌کند [۳۱، ۶].

است. بدون آنکه تأثیر محسوسی بر سیستم‌های نور آدرنژیکی و دوپامینرژیک داشته باشد [۱۵، ۱۳].

تعدادی از تحقیقات نشان می‌دهند که تجویز سیستمیک فلوکستین روند به خاطر آوری و تثبیت را در آزمایش احترازی بهبود می‌بخشد [۱۲، ۱] و از نقص حافظه ایجاد شده به وسیله هیپوکسی ممانعت می‌کند [۱]. همچنین گزارش شده است که یادگیری شفاهی به وسیله فلوکستین بالا می‌رود [۱]. در تحقیق دیگری تزریق فلوکستین به داخل سپتوم جانبی موش‌های صحرایی، عملکرد به خاطر آوری در یادگیری احترازی را به طور معنی‌داری بهبود می‌بخشد [۱۰].

از طرف دیگر بنا بر یک تجربه بالینی فلوکستین می‌تواند باعث نقص هوشیاری و کاهش حافظه گردد [۲۱].

نواحی مختلف مغزی در یادگیری و حافظه دخالت دارند [۱]. یکی از نواحی مغزی مورد توجه در ارتباط با عملکرد حافظه و یادگیری، هیپوکامپ است. این ساختار مغزی نقش اساسی در پردازش اطلاعات فضایی دارد [۲۷، ۲۸، ۸]. مسیرهای سروتونرژیک به خیلی از نواحی مغز از جمله هیپوکامپ انشعاب می‌فرستند [۱۱، ۱].

شواهد زیادی حاکی از تراکم بالای گیرنده‌های سروتونرژیک در این ناحیه از مغز است [۴]. ناحیه CA1 نیز دارای تراکم فراوان‌تری از گیرنده‌های سروتونرژیک نسبت به قسمت‌های دیگر هیپوکامپ است [۴].

با توجه به مطالب فوق برای بررسی نقش مهارکننده‌های برداشت مجدد سروتونین بر روند حافظه در ناحیه CA1، از فلوکستین به عنوان یک SSRIs استفاده شده است.

ابزاری که برای ارزیابی یادگیری و حافظه فضایی در این تحقیق مورد استفاده قرار گرفت، دستگاه Morris

این نتایج متفاوت در مورد اثر سروتونین بر یادگیری به آزمایش رفتاری مورد استفاده و هم زمان مصرف داروهای مورد آزمایش بستگی دارد (قبل از آموزش، بعد از آموزش، پیش از آموزش) [۳]. همچنین ممکن است این تناقض مربوط به استفاده از ترکیباتی که فاقد اثر فارماکولوژیک اختصاصی بر سیستم سروتونرژیک و به ویژه یک زیر گروه منفرد از رسپتورهای ناهمگن سروتونین و یا به حساب نیاوردن اختصاصات آناتومیکی باشد [۲۳].

همچنین باید این واقعیت را در نظر داشت که توزیع زیرگروه‌های گیرنده سروتونین و تراکم هر زیر گروه در درون مغز به طور قابل توجهی متنوع است [۲۹] و اینکه حتی همان زیرگروه گیرنده در نواحی مختلف مغز ممکن است از نظر عملکردی متفاوت باشد [۱۹].

گزارشات موجود در زمینه اثر مهارکننده‌های اختصاصی برداشت مجدد سروتونین (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)

بر روند یادگیری و حافظه نیز متفاوت است. گزارش شده است که مسددهای برداشت مجدد سروتونین بر عملکرد یادگیری در حیوانات و انسان‌ها اثر بهبودبخشی دارند [۱۸، ۱۲، ۳، ۱]. از طرف دیگر نتایج یک سری آزمایش‌ها نشان می‌دهد آلپروکلات که یک متوقف کننده برداشت مجدد سروتونین می‌باشد [۲۸] به صورت وابسته به دوز عملکرد یادگیری فضایی موش‌های صحرایی را در Water Maze تضعیف می‌کند [۳۰]. مهار برداشت مجدد سروتونین سبب افزایش واسطه عصبی سروتونین می‌گردد [۲۶]. تجویز سیستمیک SSRIs از جمله فلوکستین در نواحی متعدد مغزی، سبب افزایشی حدود ۵-۳ برابر غلظت پایه سروتونین می‌گردد [۳۰، ۱۷، ۱۴]. فلوکستین یک مهار کننده اختصاصی برداشت مجدد سروتونین

Water Maze بود.

Morris Water Maze انجام می‌گردید و به مدت چهار روز ادامه داشت. هر روز ۲۵ دقیقه قبل از شروع آموزش، تزریق دارو یا حامل آن از طریق کانول‌ها به درون ناحیه CA1 صورت می‌پذیرفت. عمل تزریق از طریق یک سوزن شماره ۲۷ که به وسیله لوله پلی اتیلن به طول ۱۵ سانتی‌متر به سرنگ هامپلتون متصل شده بود، صورت می‌گرفت. سوزن تزریق در طول مشخصی بریده گردیده تا هنگامی که به داخل کانول‌ها فرو می‌رود، نوک آن نیم میلی‌متر از سر کانول بیرون بیاید. هنگام تزریق، حیوانات بیدار بوده و با ملایمت گرفته می‌شدند. سوزن تزریق در داخل کانول قرار می‌گرفت و مقدار نیم میکرولیتر حامل یا دارو به علاوه حامل در مدت یک دقیقه در ناحیه CA1 هر طرف تزریق می‌شد. حیوانات به ۵ گروه تقسیم گردیدند و به گروه اول (sham operated)، نیم میکرولیتر آب مقطر و به چهار گروه بعد به ترتیب مقادیر ۶، ۱۲، ۱۸ و ۲۴ میکروگرم فلوکستین در حجم نیم میکرولیتر آب مقطر در ناحیه CA1 هر طرف تزریق می‌شد. سپس در دستگاه MWM آموزش داده می‌شدند.

این دستگاه از یک حوضچه استوانه‌ای شکل سیاه رنگ با قطر ۱۳۶ سانتی‌متر و ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر تشکیل شده است که تا ارتفاع ۲۵ سانتی‌متر آن با آب  $\pm 1$  پر می‌شود. یک سکوی کوچک از جنس پلکسی گلاس شفاف با قطر ۱۰ سانتی‌متر که یک سانتی‌متر آن زیر سطح آب است در مرکز ربع دایره جنوب غربی قرار داشت. موقعیت سکو در طول سه روز اول آزمایش ثابت بود. یک فرستنده نور مادون قرمز به موش متصل شده و مسیر حرکت حیوان از طریق یک دوربین مدار بسته که نور مادون قرمز را ردیابی می‌کند، به کامپیوتر انتقال یافته و پارامترهای مختلف از جمله مدت زمان لازم برای یافتن سکو، مسافت طی شده، سرعت حرکت حیوان، مدت

## مواد و روش‌ها

موش‌های سفید صحرایی (rat) نر بالغ از نژاد Wistar با وزن‌های ۲۵۰-۲۰۰ گرم از انستیتو پاستور ایران تهیه شده و مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات قبل از جراحی به صورت ۴ تایی در قفس نگهداری می‌شدند ولی پس از جراحی تا بهبودی کامل حیوان به طور انفرادی در قفس نگهداشته می‌شدند. محل نگهداری حیوانات دارای دوره روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعته (۶/۵ بامداد تا ۶/۵ بعد از ظهر) و دمای  $25 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد بود. آب و غذا به مقدار کافی در اختیار حیوانات قرار داشت. داروی مورد استفاده فلوکستین هیدروکلراید تهیه شده از شرکت Medioplast ایتالیا بود که در آب مقطر حل گردید و با غلظت‌های مختلف به کار رفت. حیوانات تحت بیهوشی با پنتوباریتال سدیم به میزان ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به طریق داخل صفاقی، در دستگاه استریوتاکس (Stoelting ساخت آمریکا) قرار می‌گرفتند. کانول‌های مورد استفاده عبارت بودند از سر سوزن‌های شماره ۲۱ که به طور دو طرفه در ناحیه CA1 هیپوکامپ موش‌های صحرایی قرار داده می‌شد. مختصات مورد استفاده طبق اطلس Paxions & Watson عبارت بودند از  $AP = -3.8mm$  از برگما،  $ML = \pm 2.2mm$  از خط وسط،  $DV = -2.4mm$  از سطح سخت شامه (Duramater).

میله دندانی ۳/۳ میلی‌متر زیر صفر افقی قرار داشت تا مطابق اطلس، وضعیت صاف جمجمه حاصل گردد. کانول‌ها به وسیله سیمان دندانپزشکی و پیچ‌های کوچک بر روی جمجمه ثابت می‌شدند. یک هفته پس از جراحی، آموزش شروع می‌گردید. آموزش به وسیله دستگاه

( $P < 0.01$ ) (نمودار ۱).

مسافت طی شده برای یافتن سکوی پنهان در همان گروه در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان می دهد ( $F=3.13, P < 0.01$ ) (نمودار ۲).

زاویه جهت گیری سر حیوان به طرف سکو نیز در دوز ۱۲ میکروگرم نسبت به گروه کنترل به طور معنی دار افزایش یافته است ( $F=3.15, P < 0.05$ ) (نمودار ۳). این دارو در دوزهای ۶، ۱۸ یا ۲۴ میکروگرم تغییر معنی داری در پارامترهای فوق ایجاد نمی کند.

سرعت حرکت حیوان در هیچکدام از گروه های مورد آزمایش در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری را نشان نمی دهد ( $F=2.20, ns$ ) (نمودار ۴).

بررسی روند یادگیری حیوان در طول ۴ روز نشان می دهد که در روز اول آموزش، هیچکدام از گروه های مورد آزمایش در پارامتر زمان در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری نداشتند ( $F=1.76, ns$ ) (نمودار ۵). همین حالت نیز برای پارامتر مسافت طی شده ( $F=1.29, ns$ ) مصداق دارد (نمودار ۶).

در روز دوم، گروهی که مقدار ۱۲ میکروگرم فلوکستین را دریافت کردند، نسبت به گروه کنترل به طور معنی دار زمان بیشتری را برای یافتن سکوی پنهان صرف کرده است ( $F=3.25, P < 0.05$ ) (نمودار ۵). همچنین در بررسی مسافت پیموده شده در این روز، در همین دوز اختلاف معنی دار با گروه کنترل دیده شده ( $F=2.69, P < 0.05$ ) (نمودار ۶).

در روز سوم آموزش، اختلاف معنی داری بین گروه های مورد آزمایش و گروه کنترل در پارامتر زمان سپری شده وجود نداشت ( $F=1.21, ns$ ) (نمودار ۵). این نتایج در مورد مسافت طی شده با نتایج حاصل از

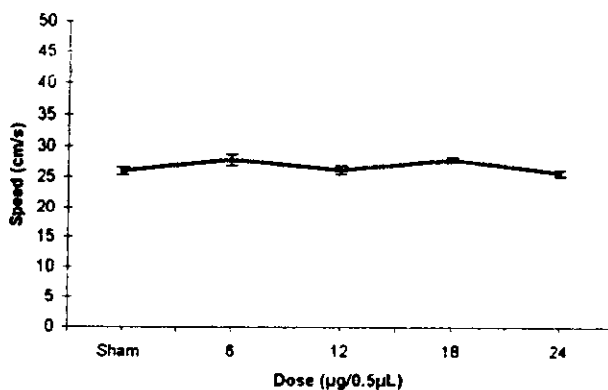
زمان، مسافت طی شده و میزان ورود حیوان به ربع دایره هدف که سکو در آن قرار دارد، ربع دایره مخالف و دو ربع دایره مجاور به وسیله کامپیوتر ثبت و آنالیز می شود.

هر موش به مدت سه روز و هر روز دو بلاک (هر بلاک ۴ کارآزمایی) تحت آزمایش قرار می گرفت. در هر کارآزمایی حیوان به طوری که صورتش به طرف دیوار حوض باشد، از یکی از چهار نقطه (شمال، جنوب، شرق یا غرب) در آب رها می شد. هر یک از چهار نقطه شروع در هر بلاک یک بار استفاده می شد و ترتیب آنها به صورت تصادفی توسط کامپیوتر تعیین می گردید.

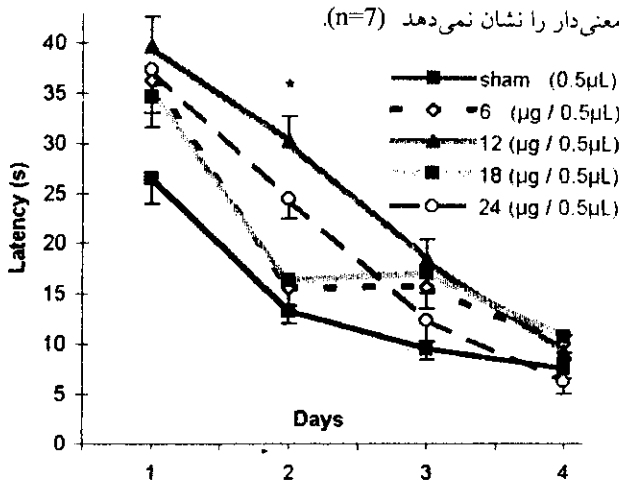
یک کارآزمایی زمانی تمام می شد که موش بر روی سکو رفته و یا بدون یافتن سکو ۶۰ ثانیه سپری شده باشد. سپس ۳۰ ثانیه بر روی سکو فرصت نشستن داده می شد. سه کارآزمایی باقیمانده به همین ترتیب صورت می گرفت. بعد از گذشت ۳-۵ دقیقه بلاک دوم نیز مانند بلاک اول انجام می شد. در روز چهارم آزمایش سکو در مرکز ربع دایره جنوب شرقی و بالاتر از سطح آب قرار داده می شد و برای آنکه قابل رؤیت باشد، با یک ورقه آلومینیوم پوشیده می شد. روز چهارم آزمایش برای تأیید توانایی بینایی و حرکتی حیوان انجام می گرفت. این آزمایش در اتاقی انجام می شد که علایم قابل رؤیتی از قبیل کتابخانه، پنجره و چراغ های سقف در آن وجود داشت و حیوان می توانست با استفاده از این علایم، موقعیت سکوی پنهان را پیدا کند.

## نتایج

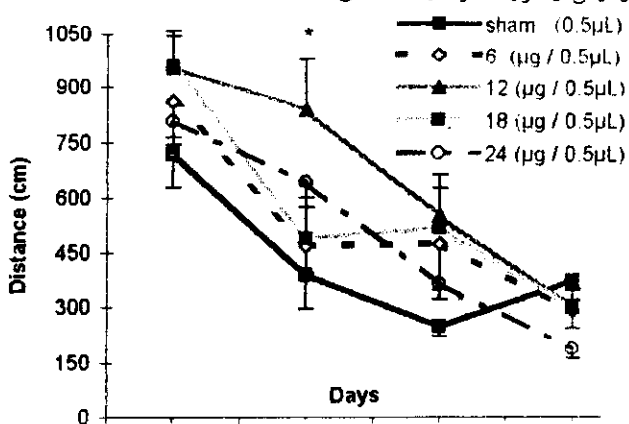
نتایج به دست آمده نشان می دهند که فلوکستین در دوز ۱۲ میکروگرم مدت زمان لازم برای یافتن سکوی پنهان در Morris Water Maze را در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری افزایش می دهد ( $F=3.63,$



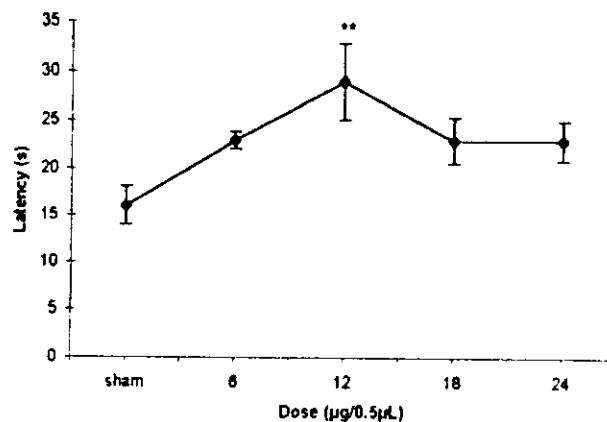
نمودار ۴- اثر دوزهای مختلف فلوکستین بر میانگین سرعت شنای حیوان. مقایسه بین گروه‌های مورد آزمایش و گروه کنترل اختلاف معنی‌دار را نشان نمی‌دهد (n=7).



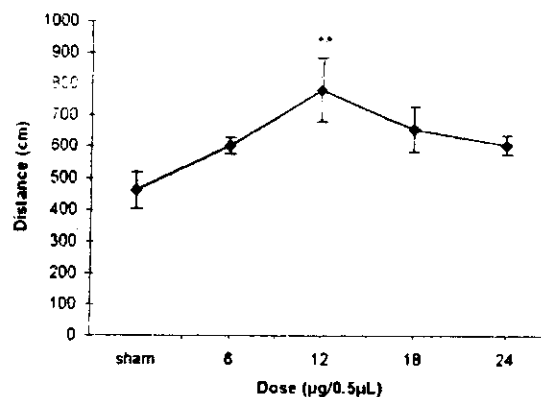
نمودار ۵- میانگین زمان سپری شده برای یافتن سکو در چهار روز آزمایش  $P < 0.05$  \*، معنی‌دار بودن اختلاف بین گروه‌های مورد آزمایش و گروه کنترل را نشان می‌دهد.



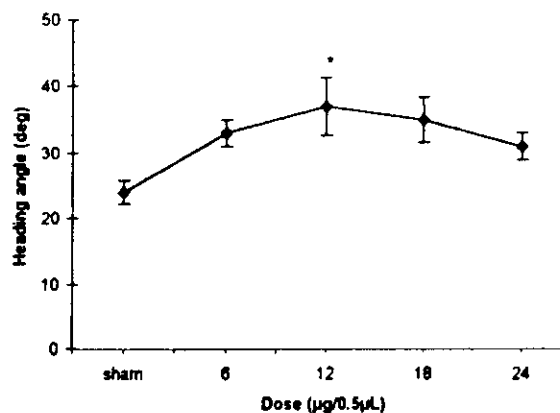
نمودار ۶- میانگین مسافت طی شده برای رسیدن به سکو در چهار روز آزمایش  $P < 0.05$  \*، معنی‌دار بودن اختلاف بین گروه‌های مورد آزمایش و گروه کنترل را نشان می‌دهد.



نمودار ۱- اثر دوزهای مختلف فلوکستین بر میانگین زمان سپری شده برای یافتن سکو  $P < 0.01$  \*\*، معنی‌دار بودن تفاوت بین گروه‌ها را با گروه کنترل نشان می‌دهد (n=7).



نمودار ۲- اثر دوزهای مختلف فلوکستین بر میانگین مسافت طی شده برای رسیدن به سکو،  $P < 0.01$  \*\*، معنی‌دار بودن اختلاف بین گروه‌ها را با گروه کنترل نشان می‌دهد (n=7).



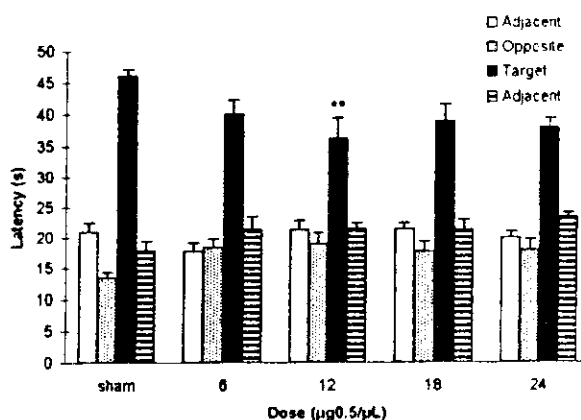
نمودار ۳- اثر دوزهای مختلف فلوکستین بر میانگین زاویه جهت‌گیری سر حیوان نسبت به سکو،  $P < 0.05$  \*، معنی‌دار بودن اختلاف بین گروه‌ها را با گروه کنترل نشان می‌دهد (n=7).

بود ( $F=1.98$ , ns) (نمودار ۶). در روز چهارم که سکو آشکار است، در هیچکدام از پارامترهای اندازه‌گیری شده به ترتیب زمان سپری شده، مسافت طی شده اختلاف معنی‌داری میان گروه‌های مورد آزمایش با گروه کنترل مشاهده نشد ( $F=1.88$ ,  $F=1.85$ , ns) (نمودار ۵).

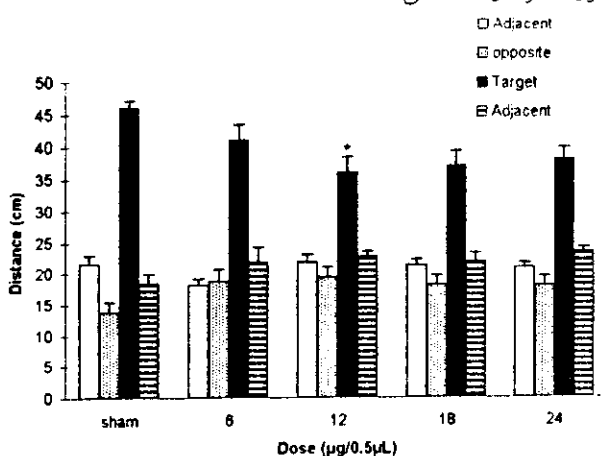
درصد زمان حضور حیوان در ربع دایره هدف (ربع دایره‌ای که سکو در آن قرار دارد)، در گروهی که فلوکستین دریافت کرده است، در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است. این کاهش در دوز ۱۲ میکروگرم معنی‌دار بوده است ( $F=3.45$ ,  $P<0.01$ ) (نمودار ۷). در مورد درصد مسافت طی شده در ربع دایره هدف، نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که در گروهی که فلوکستین دریافت کرده‌اند، در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است. این کاهش در دوز ۱۲ میکروگرم معنی‌دار بوده است ( $F=3.50$ ,  $P<0.05$ ) (نمودار ۸) و نتایج به دست آمده در مورد درصد میزان ورود به ربع دایره هدف نیز با نتایج دو پارامتر دیگر هماهنگی داشته است و کاهش را نشان می‌دهد و به ترتیب در دوزهای ۱۲، ۱۸، ۲۴ میکروگرم در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری مشاهده می‌گردد ( $F=5.15$ ,  $P<0.05$ ,  $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ) (نمودار ۹).

## بحث

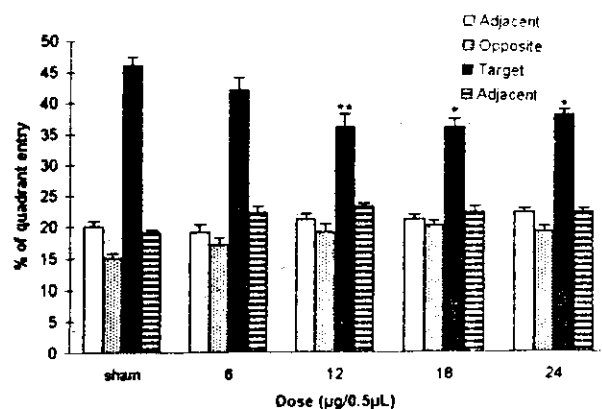
نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که فلوکستین تزریق شده در ناحیه CA1 هیپوکامپ موش‌های صحرایی افزایش میزان داروی تزریقی تا دوز ۱۲ میکروگرم سبب افزایش مسافت طی شده و زمان سپری شده جهت یافتن سکو می‌گردد که این افزایش فقط در دوز ۱۲ میکروگرم معنی‌دار می‌باشد. در دوزهای بیش از ۱۲ میکروگرم مسافت و زمان ذکر شده کاهش می‌یابد که



نمودار ۷- درصد زمان حضور حیوان در ربع دایره هدف معنی‌دار بودن اختلاف بین گروه‌های مورد آزمایش و گروه کنترل را نشان می‌دهد.  $P<0.01$  \*\*



نمودار ۸- درصد مسافت طی شده در ربع دایره هدف  $P<0.05$  \*\* معنی‌دار بودن اختلاف بین گروه‌های مورد آزمایش و گروه کنترل را نشان می‌دهد.



نمودار ۹- درصد میزان ورود به ربع دایره هدف  $P<0.05$  \*،  $P<0.01$  \*\* معنی‌دار بودن اختلاف بین گروه‌های مورد آزمایش و گروه کنترل را نشان می‌دهد. مدت زمان صرف شده جهت یافتن سکوی پنهان، مشابه

حافظه بیشتر از طریق گیرنده‌های 5-HT<sub>1A</sub>، 5-HT<sub>2</sub>، 5-HT<sub>3</sub> اعمال می‌گردد زیرا گزارشاتی وجود دارد که نشان می‌دهد تزریق زیر جلدی (8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin) با (8-OH DPAT) آگونیست اختصاصی گیرنده 5-HT<sub>1A</sub>، اثر بر روی رسپتورهای پس سیناپسی این گیرنده در هیپوکامپ، تشخیص فضایی را در MWM مختل می‌کند [۷]. همچنین تجویز آن قبل از آموزش به عملکرد رت‌ها در یادگیری احترازی لطمه وارد می‌سازد [۷]. در تحقیق دیگری نیز نشان داده شده که آگونیست گیرنده‌های 5-HT<sub>2</sub> [۲۵، ۲۶] و 5-HT<sub>3</sub> نیز به یادگیری و حافظه لطمه می‌زند [۲۵]. پس می‌توان نتیجه‌گیری کرد که سروتونین اثر منفی بر حافظه دارد [۲۵، ۲۶، ۲۷]. البته گزارشاتی مبنی بر اثر مثبت سروتونین بر حافظه نیز وجود دارد [۱۰، ۱۵]. در دوزهای بالاتر از ۱۲ میکروگرم مشاهده می‌گردد که منحنی پارامترهای مسافت طی شده، زمان سپری شده و زاویه جهت‌گیری سیر نزولی داشته و در واقع این پارامترها به سمت مقادیر به دست آمده از گروه کنترل نزدیک می‌شوند ولی به حد گروه کنترل نمی‌رسند و همچنان اختلال در یادگیری در این گروه‌ها مشاهده می‌شود ولی با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری ندارد که این امر نشان دهنده کاهش ثانویه میزان سروتونین موجود در ناحیه سیناپسی می‌باشد. به نظر می‌رسد که این اثر از طریق تحریک اتورسپتورهای پیش سیناپسی بروز می‌کند. بدین معنی که افزایش یافتن غلظت سروتونین در شکاف سیناپسی بر روی اتورسپتورهای پایانه‌ای 5-HT<sub>1B</sub> اثر گذاشته و تحریک این اتورسپتورها سبب کاهش جریان کلسیم به داخل نرون از طریق کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ شده که منجر به ممانعت از آزادسازی سروتونین از پایانه‌ها می‌شود [۲۵]. پس افزایش غلظت سروتونین در

این دو پدیده نشان‌دهنده این امر است که با افزایش میزان تزریق تا مقدار ۱۲ میکروگرم سبب اختلال در یادگیری می‌گردد و حداکثر اثر در دوز ۱۲ میکروگرم می‌باشد و بعد از این دوز روند بهبود و رسیدن به حالت طبیعی مشاهده می‌شود. در روز چهارم که سکو آشکار است، هیچگونه اختلاف معنی‌داری در گروه‌های مختلف مشاهده نمی‌گردد. این امر نشان‌دهنده این مطلب است که فلوکستین تأثیری بر فعالیت حرکتی و انگیزشی موش‌ها نداشته است. علاوه بر این سرعت حرکت موش‌ها نیز تقریباً ثابت بوده و تغییری ننموده است.

عوامل مختلفی می‌توانند در بروز نتایج مشاهده شده دخالت داشته باشند. تزریق دوزهای کمتر از ۱۲ میکروگرم فلوکستین روند یادگیری را در موش‌ها دچار اختلال می‌نماید. با توجه به اینکه فلوکستین به عنوان یک داروی مهارکننده برداشت مجدد سروتونین است [۱۷، ۱۶]، موجب افزایش غلظت سروتونین خارج سلولی می‌شود [۱۶] و از طرفی تحقیقات اخیر نشان داده است که سروتونین در روند یادگیری و حافظه فضایی به ویژه در ناحیه CA1 هیپوکامپ نقش بسزایی دارد. بطوریکه تخریب سیستم سروتونرژیک در این ناحیه به وسیله 5,7-DHT) Dihydroxy triptamine که یک نوروتوکسین اختصاصی سیستم سروتونرژیک است، تشخیص فضایی در

T-Maze بهبود بخشیده است [۲].

پس از اختلال مشاهده شده در روند یادگیری در این تحقیق به علت افزایش غلظت سروتونین در ناحیه سیناپسی می‌باشد. این اثر احتمالاً از طریق گیرنده‌های پس سیناپسی که در حافظه دخیل هستند، بروز می‌کند. گیرنده‌های پس سیناپسی موجود در هیپوکامپ 5-HT<sub>5</sub>، 5-HT<sub>1</sub>، 5-HT<sub>7</sub> می‌باشند [۴]. دخالت در روند

آزادسازی استیل کولین را مهار کرده و تحریک گیرنده‌های 5-HT<sub>1A</sub> میزان استیل کولین آزاد شده را افزایش می‌دهد [۹]. با توجه به فراوانی گیرنده‌های 5-HT<sub>1B</sub> در ناحیه هیپوکامپ [۴] و افزایش میزان سروتونین در ناحیه سیناپسی بر اثر مصرف فلوکستین به نظر می‌رسد که میزان استیل کولین کاهش یافته و این کاهش سبب اختلال اولیه در حافظه و یادگیری و حافظه فضایی می‌گردد. البته لازم به ذکر است که بسیاری از محققین اثر تسهیل استیل کولین را بر روند حافظه گزارش نموده‌اند [۹].

با توجه به مکانیسم بالا نتایج بدست آمده از این تحقیق نیز می‌تواند بر اثر کاهش استیل کولین در اثر افزایش اولیه سروتونین ایجاد و پس از کاهش مجدد سروتونین غلظت استیل کولین نیز به حد اولیه برگشته و به این لحاظ روند حافظه نسبت به دوز ۱۲ میکروگرم فلوکستین بهبود یافته است.

شکاف سیناپسی تحت اثر فلوکستین حداکثر تا ۵-۴ برابر غلظت پایه سروتونین محدود می‌گردد [۲۴، ۱۷]. بنابراین مصرف مقادیر بالاتر از ۱۲ میکروگرم سبب ایجاد فیدبک منفی از طریق اتورسپتورها گشته و غلظت خارج سلولی سروتونین را با مهار سنتز و رها سازی، کاهش می‌دهد [۱۷].

همچنین مشاهده گردیده که تداخل سیستم سروتونرژیک با سیستم‌های مختلف عصبی از جمله سیستم کولینرژیک، دوپامینرژیک و گلوتامینرژیک و ... نیز می‌تواند سبب تغییر در روندهای یادگیری و حافظه گردد که در این میان تداخل بین سیستم کولینرژیک در ناحیه CA1 هیپوکامپ و تأثیر آن بر روند حافظه و یادگیری از اهمیت ویژه و بالایی برخوردار است. این تداخل عمدتاً در سطح ورودی‌های کولینرژیکی سپتوهیپوکامپ مشهودتر است [۲].

مشاهده شده که تحریک گیرنده‌های 5-HT<sub>1B</sub>

## منابع

- [1] Altman H. J., Nordy D. A., Ogren S. O., Role of serotonin in memory. Facilitation by alaproclate and zimelidine. *Psychopharmacology*, 84 (1984) 496-502.
- [2] Altman H. J., Normile H. J., Galloway M. P., Enhanced spatial discrimination learning in rats following 5,7 DHT-induced serotonergic differentiation of the hippocampus. *Brain Res.*, 518 (1990) 61-66.
- [3] Altman H. J., Normile H. J., What is the nature of the role of serotonergic nervous system in learning and memory: Prospects for development of an effective treatment strategy for senile dementia, *Neurobiol Aging*, 9 (1988) 627-638.
- [4] Baskkys A., Remington., *Brain mechanisms and psychotropic drugs*, chapter 4, Crc Press, New York, (1996) 56-59.
- [5] Brody J. F., Behavioral effects of sertonin depletion and of P-chlor ophenylalanin in rats. *Psychopharmacology*, 13 (1970) 14-33.
- [6] Brody J. F., Behavioral effects of sertonin depletion and of P-chlor ophenylalanin (a serotonin depletor) in rats, *Psychopharmacology*, 17 (1978) 14-33.
- [7] Carli M., Samanin R., 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin impairs spatial learning in a water maze: role of post synaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Brain Res.*, 518 (1992) 61-66.
- [8] Carlson N. R. *Physiology of Behavior*, 3<sup>rd</sup> ed. New York: Allyn & Bacon, (1986) 505-536.
- [9] Cassel J. C., Jeltsch H., Serotonergic modulation of cholinergic function in the central nervous system: cognitive implications, *Neuroscience*, 69 (1995) 1-14.
- [10] Eminy H. Y. Lee., Lin W. R., Chen H. Y., Shiu W. H., and Liang K. C., Fluoxetine and 8-OH-DPAT in the lateral septom enhances and impairs retention of an inhibitory avoidance response in rats, *Physiology &*



- Behavior*, 51 (1992) 681-688.
- [11] Feighner J. P., Boyer W. F., *Selective serotonin re-uptake inhibitors*, Chapter 1, John Wiley & Sons Ltd England, (1991) 11-17.
- [12] Flood J. F., Cherkin A., Fluoxetine enhances memory processing in mice, *Psychopharmacolog*, 93 (1987) 36-43.
- [13] Fuller R. W., Functional consequences of inhibitory serotonin uptake with fluoxetine in rats. IN: HO, B. T., ed. *Serotonin in Biological Psychiatry*, New York: Raven press, (1982) 219-228.
- [14] Fuller R. W., Microdialysis studies with 5-HT re-uptake inhibitors. *Trends Pharmacol. Sci.*, 14 (1993) 397-410.
- [15] Fuller R. W., Perry K. W., Molloy B. B., Effect of 3-(P-trifluoromethylphenoxy)-N, N-methyl-3-Phenylpropylamine on the depletion of brain serotonin by p-chloroamphetamine, *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 193 (1975) 739-803.
- [16] Fuller R. W., Serotonin uptake inhibitors: uses in clinical therapy and in laboratory research. *Progress in Drug Research*, 45 (1995) 167-197.
- [17] Fuller R. W., Uptake inhibitors increase extracellular serotonin concentration measured by brain microdialysis. *Life Science.*, 55 (1994) 163-167.
- [18] Fuller R. W., Wong D. T., Robertson D. W., Fluoxetine, a selective inhibitor of serotonin uptake. *Med. Res. Rev.*, 11 (1991) 17-34.
- [19] Frazer A., Magyani S., Wolfe B. B., Subtypes of receptors for serotonin, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 30 (1990) 307-348.
- [20] Kohler C., Lorenz S. A., Open field activity and avoidance behavior following serotonin depletion: a comparison of the effects of parachlorophenylalanine and electrolytic midbrain raphe lesion. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 8 (1978) 223-233.
- [21] Karft A. M., Cognitive dysfunction associated with fluoxetine. *Am. J. Psychiatry.*, 148 (1991) 948-949.
- [22] Kubo T., Shibanoki S., Matsumoto A., Tsuda K., Ishikawa K., Portacaval anastomosis attenuates the impairing effect of cyproheptadine on avoidance learning in rats-an involvement of serotonergic system. *Behav. Brain Res.*, 30 (1988) 279-287.
- [23] Lee H. Y., Lin W. R., Chen H. Y., Shiu W. H., Liang K. C., Fluoxetine and 8-OH-DPAT in the lateral septum enhances and impairs retention of an inhibitory avoidance response in rats, *Physiology & Behavior*, 51 (1992) 681-688.
- [24] Malagie I., Trillat A. C., jacquot C., Gardier A. M. Effects of acute fluoxetine on extracellular serotonin levels in the raphe: an in vivo microdialysis study. *Eur. J. Pharmacol.*, 286 (1995) 213-214.
- [25] Mc Entee W. J., and Crook T. H., Serotonin, memory and the aging brain, *Psychopharmacology*, 103 (1991) 143-149.
- [26] Mense A., Hong E., Effect of fluoxetine on learning and memory involves multiple 5-HT systems. *Pharmacol. Biochemistry and Behavior*, 52 (1995) 341-346.
- [27] Morris R. G. M., Gaggud P., Rawlins JNP. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions, *Nature*, 297 (1982) 681-683.
- [28] Orgen S. O., Carlson S., Bartifail T., Alaproclate, a new selective 5-HT uptake inhibitor with therapeutic potential in depression and senile dementia, *J. Neural Transm.*, 59 (1984) 265-288.
- [29] Pazes A., Cortes R., Palacios J. M., Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain, *Brain Res.*, 346 (1985) 231-249.
- [30] Rickkinen P., Jakala P., Sirvio J. The effects of increased serotonergic and decreased cholinergic activities on spatial navigation performance in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 39 (1991) 25-29.
- [31] Stevens D. A., Fechter L. D., The effects of P-chlorophenylalanine, a depletor of brain serotonin, on behavior: II. Retardation of passive avoidance learning, *Life Sci.*, 8 (1976) 379-385.
- [32] Tennen S. S., The effects of P-chlorophenylalanine, a serotonin depletor, on

- avoidance acquisition, pain sensitivity and related behavior in rats, *Psychopharmacologia*, 10 (1976) 204-219.
- [33] Teyler T. J., Memory: Electrophysiology analogs. In: Martinez JL. Kesner RP, (Eds.). *Learning and memory a biological view*. 2<sup>nd</sup> New York: Academic Press, (1991) 299-327.
- [34] Valzelli L., Pawlowski L., Effect of P-chlorophenylalanine on avoidance learning of two differentially housed mouse strains, *Neuropsychobiology*, 5 (1979) 121-128.