



Effects of acute intra-hippocampal injection of bupropion on active avoidance learning in rats

Saber Ghaderpour^{1*}, Samad Zare¹, Firouz Ghaderi pakdel²

1. Dept. Biology, Faculty of Science, Urmia University, Urmia, Iran

2. Dept. Physiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Received: 23 Feb 2010

Accepted: 7 July 2010

Abstract

Introduction: Learning and memory deficits in some diseases are new subjects of research. Bupropion, as dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor and an antidepressant agent, has been previously shown to affect learning and memory processes. This study was designed to test the effect of intra-hippocampal bupropion injection on active avoidance learning task in rats.

Methods: Adult male Wistar rats (obtained from Pasteur Institute of Iran, weighing 200-250 g) were tested for learning behavior in a two-way active avoidance shuttle-box. The animals were divided into control, sham operated, vehicle and 3 treatment groups treated with different doses of intra-hippocampal bupropion (0.25 mg/1 μ L, 1.25 mg/5 μ L and 2.5 mg/10 μ L, injected during 1-2, 5 and 10 min, respectively). Drug was injected by a stereotaxic implanted guide cannulae. Briefly, 10 days after the stereotaxic surgery, rats were trained (20 trials, 2 times each day) in a two-way active avoidance task shuttle box. Sessions were started at the same time of the day and an interval of 5 hours was between the 2 sessions. Tests were repeated on 5 consecutive days. Rats received bupropion or vehicle 30 min before each test and the learning process was assessed.

Results: Analysis of the data showed significant differences in the number of avoidance reactions in the early sessions of trials of the learning tasks between vehicle and bupropion treated animals ($p < 0.05$).

Conclusion: Bupropion can decrease the number of avoidance reactions and increase the reaction latency. Although bupropion is a dopamine reuptake blocker, but it is concluded that bupropion can bind to other receptors such as acetylcholine receptors and interfere with the learning and memory processes.

Key words: Bupropion, Shuttle-box, Active avoidance learning, Hippocampus, Antidepressant

* Corresponding author e-mail: ghaderpor@gmail.com
sgghaderpour@yahoo.com
Available online at: www.phypha.ir/ppj

تزریق حاد درون هیپوکامپی بوپروپیون بر روی یادگیری احترازی فعال در موش صحرایی اثر می گذارد

صابر قادریور^{۱*}، صمد زارع^۱، فیروز قادری پاکدل^۲

۱. گروه زیست، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه

۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه

پذیرش: ۱۶ تیر ۸۹

دریافت: ۴ اسفند ۸۸

چکیده

مقدمه: اختلالات یادگیری و حافظه از موضوعات حاد در سندروم های انسانی است. بوپروپیون بعنوان مهار کننده باز جذب دوپامین و نورآدرنالین و در مقام یک داروی ضد افسردگی، نشان داده شده است که بر روی یادگیری اثر می گذارد. این مطالعه برای بررسی اثر تزریق درون هیپوکامپی بوپروپیون بر روی یادگیری فعال احترازی طراحی گردید. **روش ها:** موش های صحرایی نژاد ویستار نر بالغ (۲۵۰-۲۰۰ گرم) برای بررسی رفتار یادگیری مورد استفاده قرار گرفتند. برای آزمایش یادگیری حیوانات از دستگاه یادگیری احترازی فعال استفاده شد. موش ها بطور تصادفی در شش گروه کنترل (بدون جراحی)، شم (با جراحی)، گروه vehicle (جراحی و تزریق نرمال سالین) و ۳ گروه دارویی بوپروپیون (۰/۲۵ میلی گرم/میکرولیتر، ۱-۲ دقیقه)، (۱/۲۵ میلی گرم/۵میکرولیتر/۵دقیقه) و (۲/۵ میلی گرم/۱۰میکرولیتر/۱۰دقیقه) قرار گرفتند. ده روز بعد از گذاشتن کاتول های هادی تزریق با جراحی استریوتاکسی در ناحیه CA1 هیپوکامپ، حیوانات هر روز طی دو جلسه شامل ۲۰ تمرین بمدت ۵ روز متوالی آموزش داده شدند. بوپروپیون ۳۰ دقیقه قبل از هر جلسه آزمایش در درون هیپوکامپ تزریق می شد. تعداد عکس العمل های شرطی و زمان پاسخ برای ارزیابی اجرای یادگیری ثبت گردید. **یافته ها:** بررسی و تجزیه تحلیل نتایج نشان داد که تزریق بوپروپیون بویژه در دوز ۱/۲۵ میلی گرم، تعداد عکس العمل های شرطی بیشتر جلسات را بطور معنی داری کاهش می دهد ($p < 0/5$).

نتیجه گیری: تزریق بوپروپیون در داخل هیپوکامپ نه تنها بر روی اجرای یادگیری فعال احترازی اثر می گذارد، بلکه زمان تاخیر در پاسخ یا واکنش را نیز افزایش می دهد.

واژه های کلیدی: بوپروپیون، یادگیری احترازی فعال، هیپوکامپ، موش صحرایی، داروی ضد افسردگی

مقدمه

فعالیت ضدافسردگی آن در انسان گزارش شده است [۳۵]. بوپروپیون از طریق مهار بازجذب نوراپی نفرین و دوپامین عمل می کند و اثر مهمی بر روی سرتونین یا اثر مستقیمی بر روی گیرنده های پس سیناپسی ندارد [۲۸، ۱]. قدرت آن در مهار بازجذب نوراپی نفرین یک و نیم برابر آن برای دوپامین می باشد. نشان داده شده است که بوپروپیون علائم خستگی مزمن را بهبود می بخشد [۲۵]. به نظر می رسد که برخی از علائم سندرم محرومیت از نیکوتین را نیز کاهش می دهد

بوپروپیون [(±) آلفا- تی بوتیل آمینو-۳- کلرو پروپیونون] به عنوان یک آمفی بوتامن شناخته شده است که

* نویسنده مسئول مکاتبات: ghadherpor@gmail.com
sghaderpour@yahoo.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

از نظر نور (۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی، با شروع روشنایی در ساعت ۷ صبح) و دمای 2 ± 22 درجه سانتیگراد و رطوبت نسبی 40 ± 30 درصد نگهداری شدند. قبل از شروع آزمایش، به حیوانات ۷ تا ۱۰ روز اجازه داده می شد که به شرایط موجود عادت نمایند. آزمایش ها در ۶ گروه جداگانه انجام گرفت. حیوانات بصورت تصادفی در گروه های هفت تایی شامل گروه کنترل (بدون جراحی)، گروه شم (با جراحی)، گروه vehicle (سالین ۱ میکرولیتر/۱ دقیقه) و گروه های هشت تایی تیمار با بوپروپیون (۰/۲۵ میلی گرم/میکرولیتر/۱-۲ دقیقه)، (۱/۲۵ میلی گرم/۵ میکرولیتر/۵ دقیقه) و (۲/۵ میلی گرم/۱۰ میکرولیتر/۱۰ دقیقه) قرار گرفتند. در این مطالعه، موازین اخلاقی در پژوهشهای حیوانی و نیز کدهای مربوط به معاهدات هلسینکی در خصوص کار با حیوانات آزمایشگاهی مورد نظر قرار داشته و تاییدیه کمیته اخلاق در پژوهشهای زیستی از دانشگاه علوم پزشکی منطقه اخذ گردید.

حیوانات با تزریق درون صفاقی مخلوط کتامین و زایلازین (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش و در دستگاه استریوتاکیسی قرار می گرفتند. یک کانول هادی در داخل ناحیه CA1 هیپوکامپ با مختصات حاصله از اطلس استریوتاکیسی Paxions و Watson (قدامی: ۴/۶- از برگما، میانی - طرفی: ۲/۸- از خط میانی جمجمه، پشتی - شکمی: ۳ از سطح جمجمه) قرار داده می شد [۲۱]. بعد از اتمام عمل جراحی کانول گذاری، حیوانات بصورت مجزا در قفس های جداگانه با همان شرایط مذکور تا انتهای آزمایش نگهداری می شدند.

تهیه داروی بوپروپیون (ساخت شرکت D-Pharma ایتالیا، هدایی شرکت محترم داروسازی دکتر عبیدی) بصورت روزانه انجام گرفته و دوز دارو برحسب میلی گرم/میکرولیتر محاسبه و تزریق بطور دستی با سرعت ۱ میکرولیتر در دقیقه صورت می گرفت. تمام تزریق ها ۳۰ دقیقه قبل از هر جلسه آزمایش، بمدت ۱۰ جلسه انجام می گرفتند. برای بررسی روند یادگیری موش های صحرایی از دستگاه یادگیری فعال احترازی با ابعاد ۲۵ cm ۲۵ ۵۰ استفاده شد که به دو بخش تاریک و روشن تقسیم شده و توسط صفحه ای متحرک از هم تفکیک شده است. محرک شرطی نور بود که توسط لامپ ۶ واتنی که در سقف قسمت تاریک تعبیه شده بود، تولید می گردید. محرک غیر شرطی شامل شوک الکتریکی (۵۰ Hz، ۱ mA، ۱۰ Sec) (۱۰ Sec، ۱ mA، ۵۰ Hz)

[۲۶،۵]. این دارو در کلینیک به عنوان خط اول دارو درمانی جهت ترک سیگار [۶،۵]، همچنین برای مداوای چاقی [۱۹] و اعتیاد [۱۵] مورد استفاده قرار می گیرد. بوپروپیون به عنوان یک داروی ضدافسردگی از لحاظ کلینیکی و ساختاری از سایر داروهای ضدافسردگی مجزا می باشد [۱]. در کارهای یادگیری، بوپروپیون اثر رزوپین را که باعث معیوب شدن پاسخ احترازی شرطی می شود، مهار می کند [۱۶] و بازیابی یادگیری احترازی مهار را افزایش می دهد [۲]. داروهای ضدافسردگی امروزه در سراسر جهان گسترش یافته اند. اگرچه داروهای ضد افسردگی علائم افسردگی را کاهش می دهند اما بر روی عملکردهای شناختی مانند حافظه و یادگیری اثر منفی دارند [۱۰] که بطور گسترده در میان داروهای ضدافسردگی متفاوت بوده و به خصوصیات فارماکولوژیکی آنها وابسته است. هرچند که مقایسه بین معیوب شدن حافظه و یادگیری در حیوانات آزمایشگاهی با انسان مشکل است، با این وجود تعداد کمی از مطالعات که اثر داروهای ضد افسردگی بر روی یادگیری و حافظه را در حیوانات آزمایش می کند، انجام شده است. رابطه بین افسردگی، نقص حافظه و یادگیری شناخته نشده است. اما هر دو مورد آنها می توانند با تغییرات ساختاری و عملکردی نواحی خاصی از مغز در ارتباط باشند که این با استفاده از تکنیک های عکسبرداری نرونی برای قشر پری فرونتال و هیپوکامپ ثابت شده است [۲۷،۲۲،۲۰،۱۲،۴]. هیپوکامپ نقش حیاتی در عملکردهای عالی مغز مانند حافظه و یادگیری از جوندگان تا انسان ایفا می کند [۱۰]. در برخی مطالعات گزارش شده است که داروهای ضدافسردگی یادگیری احترازی فعال با استفاده از دستگاه شاتل باکس را بهبود می بخشند [۳۰،۱۴،۱۳]. براین اساس در این مطالعه یادگیری احترازی فعال برای بررسی فرآیند یادگیری انتخاب شده است. در این مطالعه اثر تزریق حاد درون هیپوکامپی بوپروپیون در دوزهای مختلف بر روی یادگیری احترازی فعال مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روشها

در این مطالعه از ۴۵ سر موش صحرایی نر بالغ، نژاد ویستار با وزن ۲۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات در شرایط مناسب

در هر جلسه ثابت می کند که بوپروپیون با دوز ۱/۲۵ میزان درصد درستی تعداد عکس العمل های شرطی در تمام جلسات بجز جلسه ۸ تا ۱۰ نسبت به گروه کنترل، شم و vehicle را کاهش می دهد ($p < 0.05$). در حالی که بوپروپیون با دوزهای ۰/۲۵ و ۲/۵ فقط در جلسه اول باعث چنین کاهشی می شود ($p < 0.05$) (شکل ۱).

آنالیز داده ها همچنین نشان داد که بوپروپیون بر زمان پاسخگویی در هنگام بروز محرک شرطی (Latency شرطی) (شکل ۲) و بروز محرک غیر شرطی (Latency غیر شرطی) (شکل ۳) اثر می گذارد. همچنانکه در شکل ۲ نشان داده شده است، اختلاف معنی داری بین گروه های مختلف در تمام جلسات بجز جلسه های دوم و نهم وجود دارد. بهرحال مقایسه بین گروه ها در هر جلسه ثابت می کند که زمان پاسخگویی در مرحله بروز محرک شرطی در گروه بوپروپیون ۱/۲۵ نسبت به سایر گروه ها در تمام جلسات (بجز جلسه های ۱ و ۱۰) بالاتر بود. اما بوپروپیون تاثیر چندان مهمی بر روی زمان پاسخگویی در هنگام بروز محرک غیر شرطی (Latency غیر شرطی) ندارد (شکل ۳). تنها در جلسه اول گروه تیمار بوپروپیون ۱/۲۵ میلی گرم با بقیه گروه ها و در جلسه دوم گروه کنترل با گروه بوپروپیون ۲/۵ میلی گرم اختلاف معنی داری مشاهده می شود ($p < 0.05$). برای سادگی شکل و به دلیل اینکه بین گروه های کنترل، شم و vehicle در هیچ کدام از پارامترهای اندازه گیری شده اختلاف معنی داری وجود ندارد، نمودار گروه های کنترل و شم در شکل ها آورده نشده است و مقایسه گروه های دارویی با گروه vehicle انجام شده است.

بحث

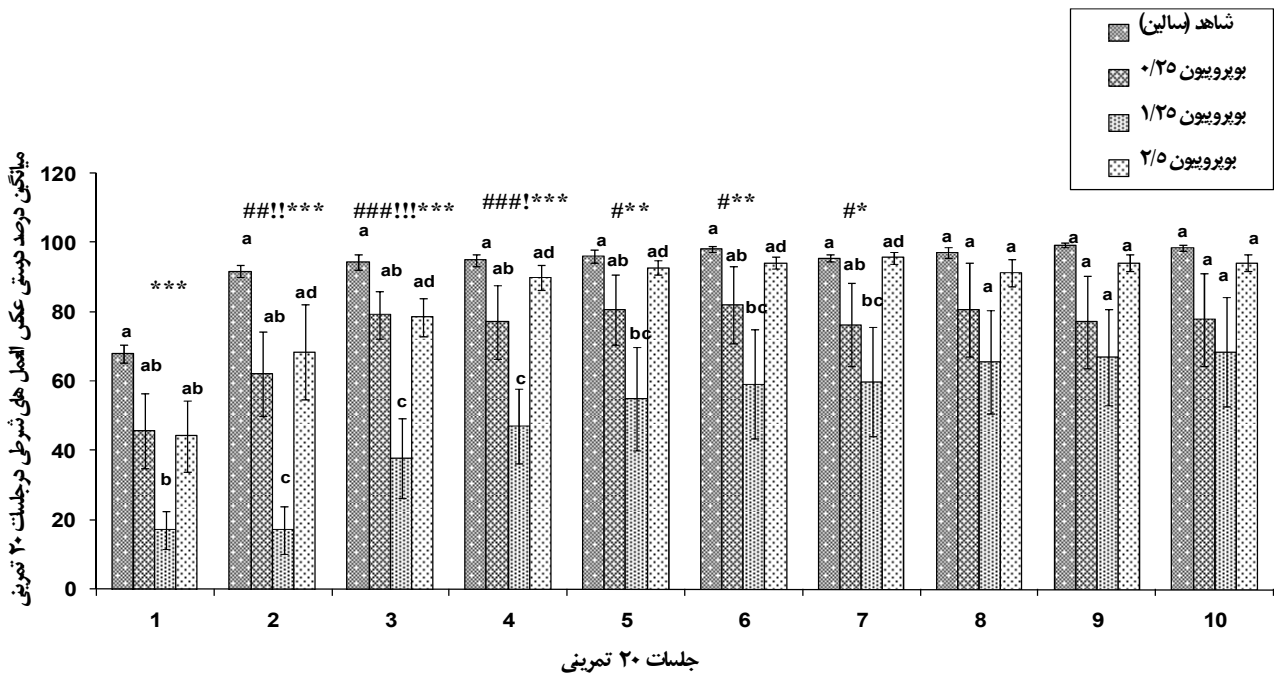
هدف از این مطالعه، بررسی اثر تزریق حاد درون هیپوکامپی بوپروپیون بر روی یادگیری احترازی فعال در موش های صحرایی بود. یافته های اصلی که می تواند از این مطالعه استنباط گردد: ۱) بوپروپیون تعداد عکس العمل های شرطی را در جلسات اولیه یادگیری کاهش می دهد. ۲) بوپروپیون زمان پاسخ گویی را افزایش می دهد. در این مطالعه بوپروپیون تعداد عکس العمل های شرطی را تا جلسه هفتم کاهش داد. اما در جلسات آخر اثر قابل ملاحظه ای بر روی تعداد

بود که از طریق میله های فلزی که کف دستگاه را می پوشاند به پاهای حیوان وارد می شد. فاصله مابین دو محرک ۵ ثانیه و فاصله بین دو تمرین ۴۵ ثانیه بود. هر تمرین شامل، یک ثانیه محرک شرطی و ۵ ثانیه فاصله مابین دو محرک بود که بوسیله ۱۰ ثانیه محرک غیر شرطی ادامه می یافت. اگر به دنبال محرک شرطی، موش در ۵ ثانیه اول بخش خود را تغییر می داد و از محرک غیر شرطی فرار می کرد، عکس العمل شرطی کامل می شد. حیوانات هر روز طی دو جلسه و هر جلسه ۲۰ تمرین آموزش داده شدند. جلسات با فاصله زمانی ۵ ساعت و بمدت ۵ روز متوالی و هر روز در زمان مشخص شروع می شدند. پارامترهایی که برای ارزیابی اجرای یادگیری در گروه های شش گانه ثبت شدند شامل ۱) تعداد عکس العمل های شرطی ۲) زمان پاسخگویی در هنگام بروز محرک شرطی (Latency شرطی) ۳) زمان پاسخگویی در هنگام بروز محرک غیر شرطی (Latency غیر شرطی).

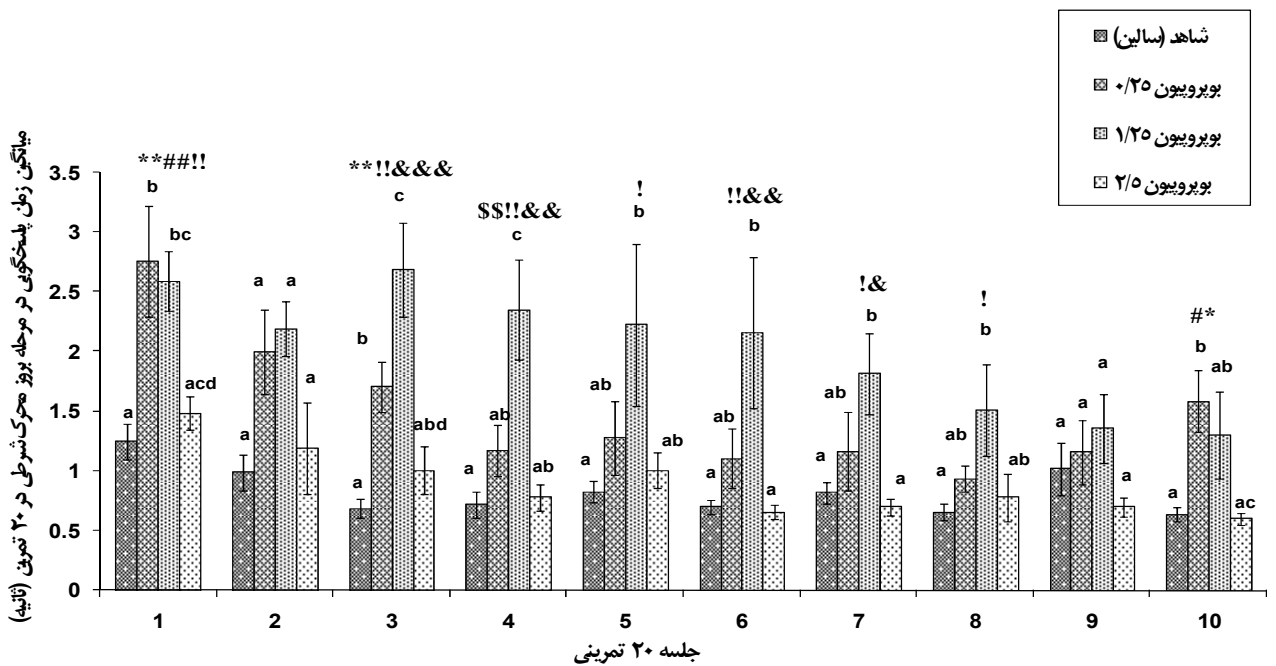
برای درستی موقعیت هیپوکامپ، بعد از اتمام آزمایش ها از مغز آنها برش تهیه گردید. بعد از اتمام کارهای رفتاری، حیوانات با تزریق درون صفاقی کتامین (۵۰ میلی گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند. از طریق کانول هدایتی با استفاده از سرنگ همبالتون، رنگ متیلن آبی (۰/۷-۱ میکرولیتر/۱ دقیقه) در داخل هیپوکامپ تزریق گردید. بعد از پرفیوژن کردن، مغز آنها درآورده شده و بلافاصله در محلول بافر فسفات ۱۰٪ بمدت یک هفته بصورت جداگانه نگهداری شدند. جایگاه تزریق بعد از تهیه برش بافتی از مغز در زیر میکروسکوپ مورد ارزیابی قرار گرفت. در صورت درست بودن جایگاه تزریق داده های فوق در آنالیز شرکت داده می شدند. داده های بدست آمده به کمک نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه ANOVA تجزیه و تحلیل شدند. داده ها بصورت $SEM \pm mean$ نشان داده شده اند. میزان سطح معنی داری $p < 0.05$ به عنوان معیار معنی دار بودن اختلاف بین گروه ها در نظر گرفته شد.

یافته ها

تحلیل آماری داده ها نشان داد که بوپروپیون اجرای یادگیری احترازی فعال را مختل می کند. مقایسه بین گروه ها



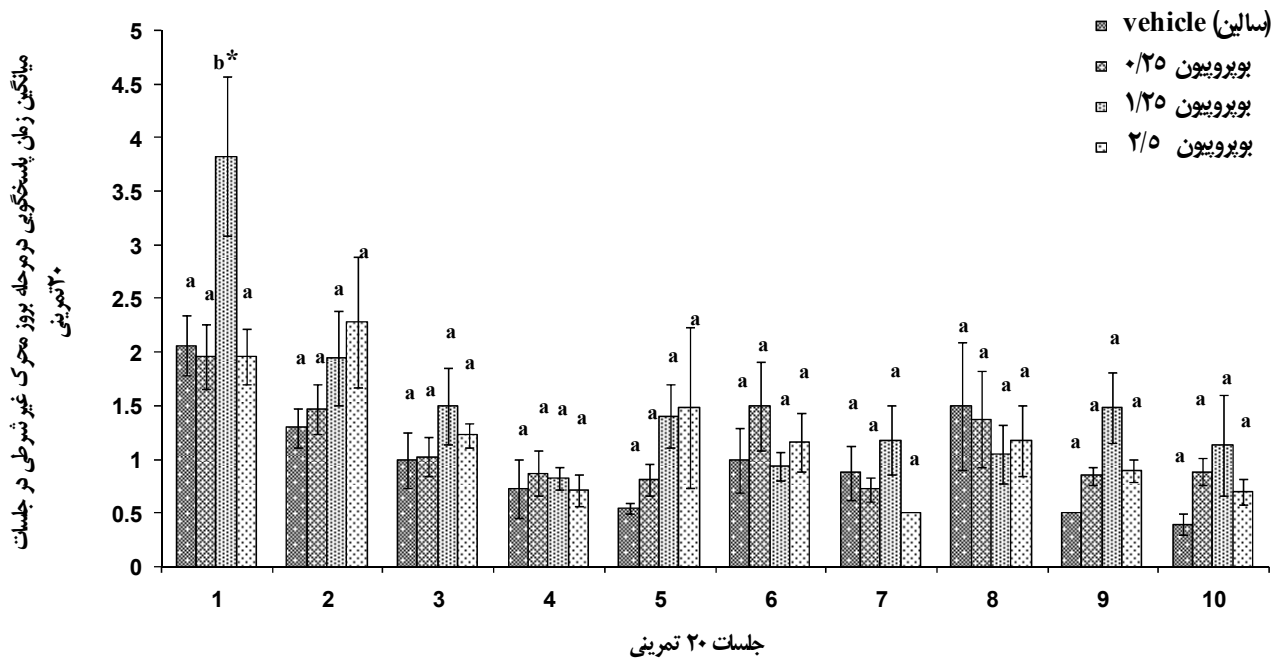
شکل ۱- اثر داروی بوپروپیون بر روی میانگین درصد درستی عکس العمل های شرطی در جلسات ۲۰ تمرینی
 اختلاف معنی دار بین گروه vehicle و بوپروپیون ۰/۲۵ : *، p≤0.05 ؛ **، p≤0.01 ؛ ***، p≤0.001؛
 اختلاف معنی دار بین گروه بوپروپیون ۰/۲۵ و ۱/۲۵ : !، p≤0.05 ؛ !!، p≤0.01 ؛ !!!، p≤0.001؛



شکل ۲- اثر داروی بوپروپیون بر روی زمان پاسخگویی در مرحله بروز محرک شرطی در جلسات ۲۰ تمرینی
 اختلاف معنی دار بین گروه vehicle و بوپروپیون ۰/۲۵ : *، p≤0.05 ؛ **، p≤0.01 ؛
 اختلاف معنی دار بین گروه vehicle و بوپروپیون ۱/۲۵ : !، p≤0.05 ؛ !!، p≤0.01 ؛
 اختلاف معنی دار بین گروه بوپروپیون ۰/۲۵ و ۱/۲۵ : \$\$، p≤0.01 ؛
 اختلاف معنی دار بین گروه بوپروپیون ۰/۲۵ و ۲/۵ : #، p≤0.05 ؛ ##، p≤0.01؛

تعداد عکس العمل های شرطی در حیوانات تیمار یافته با بوپروپیون ۱/۲۵ میلی گرم در مقایسه با سایر گروه های

عکس العمل های شرطی نداشت. همچنین اختلاف معنی داری بین گروه های کنترل، شم و vehicle مشاهده نشد. بهرحال



شکل ۳- اثر داروی بوپروپیون بر روی زمان پاسخگویی در مرحله بروز محرک غیر شرطی در جلسات ۲۰ تمرینی
 اختلاف معنی دار بین گروه بوپروپیون ۱/۲۵ با بقیه گروه ها * : $p \leq 0.05$

را بهبود می بخشند. اما در این مطالعه مشخص شد که همه داروهای ضد افسردگی این نوع از یادگیری را بهبود نمی بخشند. بوپروپیون که فعالیت ضد افسردگی آن در انسان گزارش شده است [۳۵] به گروه داروهای ضد افسردگی هتروژنز تعلق دارد [۲۳]. ممکن است داروهای ضد افسردگی ترکیبی از خصوصیات نروفارماکولوژیکی خودشان مانند خصوصیات آنتی کولینرژیک، آنتی هیستامینرژیک، سروتونرژیک و نورآدرنرژیک بر روی حافظه و یادگیری اثر بگذارند. Ögren و همکاران (۱۹۸۵) و Vanderwolf و همکاران (۱۹۸۷) گزارش داده اند که سیستم های سروتونرژیک و کولینرژیک در تنظیم یادگیری و حافظه دخالت دارند [۳۲، ۱۸]. گمان می رود که مسیرهای نورآدرنرژیک نیز نقش مهمی در تعدیل حافظه و یادگیری ایفا می کند [۳۶، ۷]. برای بررسی یادگیری در این مطالعه، یادگیری فعال احترازی انتخاب شد که نقش نواحی مانند هیپوکامپ در اجرای این نوع از یادگیری نیز ثابت گردیده است. مرحله اولیه شامل شروع واکنش گریز از شوک الکتریکی است. مرحله بعدی، یادگیری واکنش گریز مفیدی است که با بروز محرک شرطی صورت می گیرد. اما باید دانست که این نوع از پاسخ ها در طول فرآیند یادگیری، رفتار حیوان را محدود نمی کند [۲۹].

بوپروپیون به طور چشمگیری کمتر بود. بوپروپیون ۱/۲۵ میلی گرم تعداد پاسخ های درست در حرکت کردن به قسمت بی خطر دستگاه را در مقایسه با گروه کنترل در جلسات ۱ تا ۷ به طور معنی داری کاهش داد. اما سایر دوزهای بوپروپیون چنین اثری را فقط در جلسات اول بر جای گذاشتند. در این مطالعه مشخص گردید که تزریق درون هیپوکامپی بوپروپیون بر روی یادگیری احترازی فعال اثر منفی دارد. اگر چه اثر این دارو بر روی یادگیری زیاد بررسی نشده است اما در کارهای قبلی، Nakagawa و همکاران (۱۹۹۷) گزارش دادند که بوپروپیون اثر رزوپین را که باعث معیوب شدن پاسخ احترازی شرطی می شود را مهار می کند [۱۶] و Barros و همکاران (۲۰۰۲) نیز اعلام کردند که بوپروپیون بازیابی یادگیری احترازی مهار را افزایش می دهد [۲]. مدت زمان تاخیر در بروز پاسخ یا Latency یکی از ملاک های مهمی بود که در این مطالعه بررسی شد. هر چقدر این زمان کوتاهتر باشد نشان دهنده یادگیری پایدارتر و بهتر می باشد. در این مطالعه مشخص گردید که بوپروپیون زمان واکنش را مخصوصاً در هنگام وجود محرک شرطی افزایش می دهد. Martin و همکاران (۱۹۹۰) و در مطالعات قبلی گزارش کرده بودند که داروهای ضد افسردگی اجرای یادگیری در دستگاه یادگیری احترازی فعال

[۳۱] مسیر اجرای یادگیری احترازی فعال را در موش های صحرایی معیوب می سازد. پیشنهاد شده است که مدت دوره تیمار و همچنین خصوصیات فارماکولوژیکی داروهای ضدافسردگی به طور متفاوتی بر روی سیستم های عصبی را که در عملکرد های عالی مغز مانند یادگیری و حافظه شرکت دارند، اثر می گذارد. اگر چه بوپروپیون یک داروی ضد افسردگی و مهار کننده بازجذب دوپامین و نورآدرنژیک است، اما می تواند به سایر گیرنده های استیل کولین نیز اتصال یابد و در یادگیری و حافظه دخالت نماید [۳].

سپاسگزاری

بدینوسیله از شرکت محترم داروسازی دکتر عبیدی در تامین داروی بوپروپیون تقدیر به عمل می آید. از مسئولین گروه زیست شناسی دانشکده علوم دانشگاه ارومیه برای تامین هزینه های انجام این طرح قدردانی شده و از خانم مهناز باقرلو بخاطر همکاری صمیمانه ایشان در کارهای آماری و مشاوره در امور رایانه تشکر و سپاسگزاری می گردد.

References

- [1] Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC, Golden RN, Martin P, Potter WZ, Richelson E, Sulser F, Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J. Clin. Psychiatry* 56 (1995) 395–401.
- [2] Barros DM, Izquierdo LA, Medina JH, Izquierdo I, Bupropion and sertraline enhance retrieval of recent and remote long-term memory in rats. *Behav. Pharmacol* 13 (2002) 215–220.
- [3] Cooper BR, Hester TJ, Maxwell RA, Behavioral and biochemical effects of the antidepressant bupropion (Wellbutrin): evidence for selective blockade of dopamine uptake in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 215 (1980) 127–134.
- [4] Drevets WC, Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 49 (1998) 341–36.

یادگیری و تثبیت رابطه ارتباطی غیر مستقیم (رابطه زمانی) محرک شرطی با غیر شرطی، مرحله مهمی در کسب یادگیری فعال احترازی می باشد [۸،۹]. هرچند که قسمت اصلی یادگیری فعال احترازی، انتخاب صحیح پاسخ شامل گریز از شوک الکتریکی با عبور به قسمت بی خطر دستگاه در مدت وجود محرک شرطی می باشد. در این مطالعه مشخص گردید که تزریق حاد درون هیپوکامپی بوپروپیون باعث می شود که حیوان نتواند فرم مناسبی از پاسخ به محرک شرطی را، جهت فرار از شوک الکتریکی انتخاب نماید که ممکن است با نقص در تثبیت رابطه ارتباطی غیر مستقیم محرک شرطی با غیر شرطی در ارتباط باشد. بیشتر ساختار مخ در موش های صحرایی در یادگیری احترازی فعال شرکت دارند [۲۹]. برای مثال این نوع از یادگیری، بیان C-fos در هیپوکامپ و قشر سیناپسی [۱۷] و همچنین در آمیگدال [۲۴] را افزایش می دهد. افزایش در فاکتور رونویسی Ap-1 در قشر لمبیک، حسی و بینایی نیز گزارش شده است [۱۱]. آسیب مستقیم هیپوکامپ [۳۳] و انهدام ورودی هیپوکامپ septum میانی

- [5] Hays JT, Ebbert JO, Bupropion for the treatment of tobacco dependence. Guidelines for balancing risks and benefits. *CNS Drugs* 17 (2003) 71–83.
- [6] Holm KJ, Spencer CM, Bupropion: a review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 59 (2000) 41007–41024.
- [7] Introini-Collison IB, To S, McGaugh JL, Fluoxetine effects on retention of inhibitory avoidance: enhancement by systemic but not intra-amygdala injections. *Psychobiology* 20 (1992) 28–32.
- [8] Kruglikov RI, Main trends in the investigation of neurochemical mechanisms of learning and memory. *Zh Vyssh Nerv Dejat im IP Pavlova* 36 (1986) 226–236.
- [9] Kudryashov IE, Yakovlev AA, Kudryashova I, Gulyaeva NV, Foot-shock stress alters early postnatal development of electrophysiological responses and caspase-3 activity in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 332 (2002) 95–98.
- [10] Laurent N, Maïté H, Thérèse M J, Effects of acute and chronic antidepressant treatments on memory

- performance: a comparison between paroxetine and imipramine. *Psychopharmacology* 191 (2007) 353–364.
- [11] Lukasiuk K, Savonenko A, Nikolaev E, Rydz M, Kaczmarek L, Defensive conditioning-related increase in AP-1 transcription factor in the rat cortex. *Mol Brain Res* 67 (1999) 64–73.
- [12] Manoach DS, Greve DN, Lindgren KA, Dale AM, Identifying regional activity associated with temporally separated components of working memory using event-related functional MRI. *NeuroImage* 20 (2003) 1670–1684.
- [13] Martin P, Puech AJ, Antagonism by benzodiazepines of the effects of serotonin, but not norepinephrine uptake blockers in the learned helplessness paradigm in rats. *Biol Psychiatry* 39 (1996) 882–890.
- [14] Martin P, Soubrie P, Puech AJ, Reversal of helpless behavior by serotonin uptake blockers in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 101 (1990) 403–407.
- [15] Mooney ME, Sofuoglu M, Bupropion for the treatment of nicotine withdrawal and craving. *Expert. Rev. Neurother* 6 (2006) 965–981.
- [16] Nakagawa T, Ukai K, Ohyama T, Gomita Y, Okamura H, Effects of dopaminergic agents on reversal of reserpine-induced impairment in conditioned avoidance response in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav* 58 (1997) 829–836.
- [17] Nikolaev E, Kaminska B, Tischmeyer W, Matthies H, Kaczmarek L, Induction of expression of genes encoding transcription factors in the rat brain elicited by behavioral training. *Brain Res Bull* 28 (1992) 479–484.
- [18] Ögren SO, Stone WS, Altman HJ, Evidence for a functional interaction between serotonergic and cholinergic mechanisms in memory retrieval. *Soc. Neurosci. Abstr* 256 (1985) 11.
- [19] Palamara KL, Mogul HR, Peterson SJ, Frishman WH, Obesity: new perspectives and pharmacotherapies. *Cardiol. Rev* 14 (2006) 238–258.
- [20] Park DC, Welsh RC, Marshuetz C, Gutchess AH, Mikels J, Polk TA, Noll DC, Taylor SF, Working memory for complex scenes: age differences in frontal and hippocampal activations. *J Cogn Neurosci* 15 (2003) 1122–1134.
- [21] Paxinos G, Watson C, The rat brain in stereotaxic coordinates. *Sydney: Academic Press* (1982).
- [22] Rypma B, D’Esposito M, The roles of prefrontal brain regions in components of working memory: effects of memory load and individual differences. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 (1999) 6558–6563.
- [23] Santiago M, Concepción VC, Carmen A, Andrés P, Antidepressant drugs and memory: Insights from animal studies. *European Neuropsychopharmacology* 18 (2008) 235–248.
- [24] Savonenko A, Filipkowski RK, Werka T, Zielinski K, Kaczmarek L, Defensive conditioning-related functional heterogeneity among nuclei of the rat amygdala revealed by c-Fos mapping. *Neuroscience* 94 (1999) 723–733.
- [25] Schonfeldt-Lecuona C, Connemann BJ, Wolf RC, Braun M, Freudenmann RW, Bupropion augmentation in the treatment of chronic fatigue syndrome with coexistent major depression episode. *Pharmacopsychiatry* 39 (2006) 152–154.
- [26] Shiffman S, Johnston JA, Khayrallah M, Elash CA, Gwaltney CJ, Paty JA, Gnys M, Evoniuk G, DeVeugh-Geiss J, The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal. *Psychopharmacology* 148 (2000) 33–40.
- [27] Soares JC, Mann JJ, The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res* 31 (1997) 393–432.
- [28] Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S, A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim. Care Companion .J. Clin. Psychiat* 6 (2004) 159–166.
- [29] Stepanichev MYU, Kudryashova IV, Yakovlev AA, Onufriev MV, Khaspekov LG, Lyzhin AA, Lazarev NA, Gulyaeva NV, Central Administration of a caspase inhibitor impairs shuttle-box performance in rats. *Neuroscience* 136 (2005) 579–591.
- [30] Tordera RM, Monge A, Del Rio J, Lasheras B, Antidepressant-like activity of VN2222, a serotonin reuptake inhibitor with high affinity at 5-HT1A receptors. *Eur J Pharmacol* 442 (2002) 63–71.
- [31] Torras-Garcia M, Costa-Miserachs D, Morgado-Bernal I, Potell-Corres I, Improvement of shuttle-box performance by anterodorsal medial septal lesions in rats. *Behav Brain Res* 141 (2003) 147–158.
- [32] Vanderwolf CH, Near total loss of “learning” and “memory” as a result of combined cholinergic and

- serotonergic blockade in the rat. *Behav. Brain Res* 23 (1987) 43–57.
- [33] Vinogradova OS, The hippocampus and memory (in Russian). *Moscow: Nauka* (1973).
- [34] Vouimba RM, Munoz C, Diamond DM, Differential effects of predator stress and the antidepressant tianeptine on physiological plasticity in the hippocampus and basolateral amygdala. *Stress* 9 (2006) 29–40.
- [35] Wilkes S, Bupropion. *Drugs Today* 42 (2006) 671–681.
- [36] Zarrindast M.R, Ghiasvand M, Homayoun H, Rostami P, Shafaghi B, Khavandgar S, Adrenoceptor mechanisms underlying imipramine-induced memory deficits in rats. *J. Psychopharmacol* 17 (2003)83–88.