

## تأثیر لاموتریزین بر تغییرات بیوشیمیایی و رفتاری ناشی از استرس در الگوی جانوری

دکتر جمال شمس\*، دکتر شاهرخ سردار پورگودرزی\*\*، دکتر محمد اربابی\*\*\*، دکتر محمد تقی یاسمی\*\*\*\*

### چکیده

**مقدمه:** این پژوهش با هدف بررسی تأثیر لاموتریزین در پیش‌گیری از تغییرات رفتاری و بیوشیمیایی ناشی از استرس در یک الگوی جانوری اختلال پس از استرس ضربه‌ای انجام شده است.

**مواد و روش کار:** ۱۹ موش پس از رویارویی با جریان الکتریسیته به‌عنوان عامل استرس‌زا در دو گروه آزمایش و گواه قرار گرفتند. تغییرات رفتاری در دستگاه ماز مرتفع در ۲۴ ساعت، هفته سوم و هفته ششم و کورتیزول پلاسما نیز به‌عنوان نشانه‌ای از تغییرات بیوشیمیایی، در هفته هفتم پس از استرس اندازه‌گیری شد. یک دوز خوراکی از لاموتریزین یک ساعت پس از رویارویی با استرس به گروه آزمایش و نرمال‌سالین به گروه گواه داده شد. داده‌ها به کمک آزمون‌های آماری  $t$ ،  $t$  مزدوج و اندازه‌گیری‌های مکرر تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** رفتار ناشی از اضطراب در گروه آزمایش کمتر از گروه گواه و تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود. هم‌چنین سطح سرمی کورتیزول موش‌های گروه آزمایش در هفته هفتم به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه گواه بود. بین گروه‌ها از نظر تغییرات رفتاری در ۲۴ ساعت اول و هفته سوم تفاوتی دیده نشد.

**نتیجه‌گیری:** لاموتریزین از تغییرات رفتاری و بیوشیمیایی ناشی از استرس پیش‌گیری می‌کند.

**کلیدواژه:** اختلال پس از استرس ضربه‌ای، استرس، لاموتریزین، الگوی جانوری

### مقدمه

که استرس موجب تغییرات محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و تغییرات رفتاری می‌گردد. استرس می‌تواند به‌صورت بررسی‌های آزمایشگاهی بر روی جانوران نشان داده‌اند

\* روانپزشک، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. تهران، ولنجک، دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده بهداشت، مرکز تحقیقات علوم اعصاب.

E-mail: J\_shams@yahoo.com

فاکس: ۲۲۴۲۲۶۵۲ (نویسنده مسئول).

\*\* روانپزشک، استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی.

\*\*\* روانپزشک، استادیار مرکز تحقیقات روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران.

\*\*\*\* روانپزشک، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی.

ضربه الکتریکی، استرس های شیمیایی و رویارویی با جانوران وحشی خطرناک باشد (آدامک<sup>۱</sup>، بورتن<sup>۲</sup>، شلو<sup>۳</sup> و بوگل<sup>۴</sup>، ۱۹۹۰؛ پاینوس<sup>۵</sup>، ریترمان<sup>۶</sup>، اشتینبری<sup>۷</sup>، ژئونجیان<sup>۸</sup> و پرسکارو<sup>۹</sup>، ۱۹۹۶؛ اتنولر<sup>۱۰</sup>، ناتلسون<sup>۱۱</sup>، پیتمن<sup>۱۲</sup> و دراستال<sup>۱۳</sup>، ۱۹۸۹).

بررسی ها نشان داده اند که LTP<sup>۱۴</sup> و تغییرات رفتاری، وابسته به گیرنده های گلو تاماترژیک NMDA<sup>۱۵</sup> بوده، با بازدارنده این گیرنده ها می توان از این تغییرات پیش گیری کرد (آدامک، ۱۹۹۷). مک اون<sup>۱۶</sup> (۲۰۰۲) نشان داد که به دنبال استرس، تغییراتی به صورت آتروفی دندریتی در هیپوکامپ و سایر مراکز مغز پدید می آید که این تغییرات نتیجه آزاد شدن گلو تامات و تحریک گیرنده های NMDA است.

اختلال پس از استرس ضربه ای<sup>۱۷</sup> اختلالی مقاوم به درمان است که پس از رویارویی با استرس در انسان پدید می آید. از فرضیه های مربوط به سبب شناسی این اختلال، برانگیختگی در سیستم لیمبیک می باشد. این فرض پایه کاربرد داروهای ضد تشنج در درمان این اختلال است که با موفقیت نیز همراه بوده است (برلنت<sup>۱۸</sup> و وان کامن<sup>۱۹</sup>، ۲۰۰۲). از فرضیه های دیگر در زمینه این اختلال، نقش محوری خاطرات هیجانی دایمی پس از رویارویی با استرس می باشد که شکل گیری این اختلال نیز وابسته به ایجاد LTP و تحریک گیرنده های گلو تاماترژیک و گیرنده NMDA است (کلک<sup>۲۰</sup>، ۱۹۹۴).

لاموتریزین یک داروی ضد برانگیزش<sup>۲۱</sup> می باشد که با مهار گیرنده های سدیمی موجب توقف آزاد شدن گلو تامات می گردد (کوهن<sup>۲۲</sup>، بنجامین<sup>۲۳</sup>، کاپلان<sup>۲۴</sup> و کوتلر<sup>۲۵</sup>، ۲۰۰۰). با توجه به نقش گلو تامات و برانگیختگی در سبب شناسی اختلال پس از استرس ضربه ای، این پژوهش با هدف بررسی نقش لاموتریزین در پیش گیری از بروز این اختلال در جانوران پس از رویارویی با استرس انجام شده است.

## مواد و روش کار

این بررسی به صورت یک پژوهش آزمایشی و بررسی بر روی موش های سفید کوچک آزمایشگاهی (سوری) که از انستیتو پاستور ایران تهیه شده بودند، انجام شد. موش ها در آغاز بررسی ۲۵-۲۰ گرم وزن داشتند. همه آنها دو هفته پیش از آغاز بررسی برای خوگیری و پس از آن تا پایان بررسی در جای ویژه نگهداری جانوران آزمایشگاهی نگهداری شدند. هر پنج موش در یک قفس، ۱۲ ساعت در روشنایی و ۱۲ ساعت در تاریکی به سر برده، به آب و غذای کافی

دسترسی داشتند. ۲۰ موش پس از روبروشدن با استرس، وارد بررسی شدند که یکی نیز در طی بررسی تلف شد.

ضربه الکتریکی به عنوان فشار روانی به کار گرفته شد (پاینوس و همکاران، ۱۹۹۶). روبروشدن با استرس در دستگاه شاتل باکس<sup>۲۶</sup> انجام شد. این دستگاه دارای دو بخش روشن و تاریک است که به کمک در گیوتینی از هم جدا شده اند. جانور در بخش شفاف دستگاه در حالی که چراغ آن روشن بود قرار می گرفت. پس از ۱۰ ثانیه در گیوتین باز شده، جانور وارد اتاقک تاریک می شد. این تغییر موقعیت به علت گرایش ذاتی جوندگان به محیط های تاریک رخ می دهد. پس از بسته شدن در گیوتینی، ضربه الکتریکی به مدت ۱۰ ثانیه با شدت دو میلی آمپر و فرکانس ۵۰ هرتز برقرار می گردید. همه موش ها ۲۴ ساعت پیش از شوک از غذا محروم می شدند. این عمل به منظور خالی شدن معده برای گاوژ دارو انجام می شد.

موش ها به تصادف به دو دسته آزمایش و گواه تقسیم شده، به گروه آزمایش لاموتریزین و به گروه گواه نرمال سالین گاوژ شد. داروی لاموتریزین به صورت قرص هایی که در آب آزاد می شوند<sup>۲۷</sup> از شرکت گلاکسو اسمیت کلاین<sup>۲۸</sup> تهیه شد. در روز آزمون دارو در نرمال سالین حل و با دوز ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم و با حجم ۰/۳ سی سی به حیوان های گروه آزمایش گاوژ شد. برای گروه گواه نیز نرمال سالین با حجم ۰/۳ سی سی گاوژ شد. گاوژ دارو و نرمال سالین در طی یک ساعت پس از استرس (ساعت ۹ صبح) انجام می شد. در روش القای استرس، برای شباهت بیشتر الگوی جانوری با اختلال پس از استرس ضربه ای در انسان، هر هفته موش ها با یادآوری استرس روبرو می شدند. برای این منظور هر هفته تا هفته ششم موش ها برای ۶۰ ثانیه در بخش شفاف دستگاه شاتل باکس در حالی که چراغ آن روشن بود قرار می گرفتند. در این هنگام در گیوتینی

1- Adamec	2- Burton
3- Shallow	4- Budgell
5- Pynoos	6- Ritzmann
7- Steinbery	8- Geonjian
9- Presecaru	10- Ottenweller
11- Natelson	12- Pitman
13- Drastal	14- long-term potentiation
15- N-Methyl-D-Aspartate	16- McEwen
17- posttraumatic stress disorder	
18- Berlant	19- Van Kammen
20- Kolk	21- Antikindling
22- Cohen	23- Benjamin
24- Kaplan	25- Kotler
26- shuttle box	27- dispersible
28- Glaxo Smith Klein	

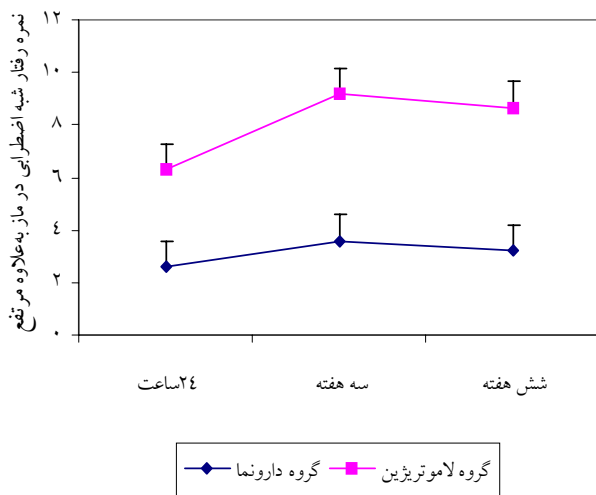
جدول ۱- میانگین رفتار شبه اضطرابی در "ماز به علاوه مرتفع" و کورتیزول در گروه‌ها

سطح کورتیزول پلازما*	رفتار شبه اضطرابی در ماز به علاوه مرتفع		
	۲۴ ساعت	۳ هفته	۶ هفته
میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)
گروه‌ها			
لاموتریژین	۳/۷۸ (۱/۶۴)	۵/۵۶ (۱/۵)	۵/۴۴ (۱/۳۳)
دارونما	۲/۶ (۱/۸۹)	۳/۶ (۱/۴۳)	۳/۲ (۱/۰۳)

\* نانوگرم بر میلی‌لیتر

کورتیزول پلازما در هفته هفتم اندازه‌گیری شد (در پایان بررسی). میانگین سطح کورتیزول پلازما در گروه دریافت‌کننده لاموتریژین از گروه گواه کمتر بود.

میانگین سطح پلاسمایی کورتیزول در گروه دریافت‌کننده لاموتریژین  $4/20 \pm 1/30$  و در گروه گواه  $6/32 \pm 2/19$  نانوگرم بر میلی‌لیتر بود که آزمون  $t$  تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان داد ( $p < 0/05$ ,  $df = 14/86$ ,  $t = 2/58$ ).



نمودار ۱- تغییرات رفتار شبه اضطرابی در طول زمان، در دو گروه لاموتریژین و دارونما

بسته می‌شد و حیوان نمی‌توانست وارد بخش تاریک شود (پاینوس و همکاران، ۱۹۹۶). برای ارزیابی رفتاری، موش‌ها در موقعیت اضطراب‌آور قرار می‌گرفتند. برای این منظور دستگاه "ماز به علاوه مرتفع" به کار گرفته شد. این دستگاه از جنس پلکسی گلس<sup>۲</sup> بوده، دارای چهار بازوی متقاطع به شکل به علاوه می‌باشد که روی پایه‌ای قرار گرفته‌اند. بازوهای روبرو به هم شبیه بوده، دو بازو تاریک با انتهای باز و دوبازو شفاف با انتهای بسته می‌باشد. ابعاد هر بازو  $15 \times 5 \times 30$  سانتی‌متر، محل تلاقی بازوها  $5 \times 5$  سانتی‌متر و ارتفاع دستگاه از سطح زیرین  $38$  سانتی‌متر است. موش‌ها از یک انتهای باز وارد دستگاه شده، پس از این که از  $10$  سانتی‌متر ابتدای بازو می‌گذشتند، سه دقیقه زمان گرفته می‌شد. در این مدت سه دقیقه، شمار داخل شدن‌های موش به بازوهای باز یادداشت می‌شد (همان‌جا). این رفتار موش‌ها نشانگر ارزیابی خطر<sup>۳</sup> بوده که بر اثر اضطراب کاهش می‌یابد (آدامک و همکاران، ۱۹۹۰).

ملاک ورود، قرار گرفتن هر دو دست داخل بازو در نظر گرفته می‌شد. اطلاعات به صورت شمار ورود به این بازوها یادداشت می‌شد. ارزیابی رفتاری در اتاق نیمه تاریک، در سه مقطع زمانی  $24$  ساعت، هفته سوم و هفته ششم پس از القای استرس انجام می‌شد (پاینوس و همکاران، ۱۹۹۶). در هفته هفتم خونگیری با استفاده از گیوتین انجام می‌شد.

اندازه‌گیری سطح سرمی کورتیزول به روش رادیوایمونواسی<sup>۴</sup> در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد. برای تحلیل داده‌ها آزمون آماری  $t$ ،  $t$  مزدوج و اندازه‌گیری‌های مکرر به کار برده شد.

## یافته‌ها

پس از شوک الکتریکی، از  $20$  سر موش مورد بررسی،  $10$  سر در گروه گواه و  $10$  سر در گروه آزمایش جای گرفتند که یک سر از این گروه در طی آزمون تلف شد و از بررسی کنار رفت.

یافته‌های به دست آمده از بررسی رفتارهای شبه اضطرابی در "ماز به علاوه مرتفع" در جدول ۱ نشان داده شده است. تغییرات این رفتار در طول زمان نیز در نمودار ۱ آمده است.

آزمون تحلیل واریانس تفاوت معنی‌داری را در رفتارهای شبه اضطرابی بین دو گروه نشان داد ( $p < 0/01$ ,  $df = 1$ ,  $F = 22/40$ ). تفاوت غیرمعنی‌دار در رفتارهای شبه اضطرابی در طی زمان ثابت ماند.

1- elevated plus maze  
2- plexiglass  
3- risk assessment  
4- radioimmunoassay

## بحث

تأثیر برخی داروها در پیش‌گیری از ایجاد علائم اختلال پس از استرس ضربه‌ای در جانوران آزمایشگاهی بررسی شده است (ساوامورا<sup>۱</sup> و همکاران، ۲۰۰۴؛ شینبا<sup>۲</sup>، شینوزاکی<sup>۳</sup> و موگیشیما<sup>۴</sup>، ۲۰۰۱؛ سمیرخان<sup>۵</sup>، ۲۰۰۴). در بررسی حاضر، اثر داروی لاموتریزین بر روی رفتارهای شبه‌اضطرابی و کورتیزول سرم بررسی شد. در این بررسی تجویز دارو یک ساعت پس از رویارویی با محرک استرس‌زا انجام شد. در ارزیابی رفتاری اولیه در ۲۴ ساعت، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد. در هفته سوم این تفاوت بیشتر شد و در هفته ششم تفاوت معنی‌دار آماری بین دو گروه پدید آمد. این یافته‌ها گویای تأثیر لاموتریزین در درازمدت و پیش‌گیری از پایداری رفتارهای شبه‌اضطرابی می‌باشد. یافته دیگر، تفاوت معنی‌دار سطح سرمی کورتیزول در هفته هفتم می‌باشد؛ به طوری که سطح سرمی کورتیزول گروه آزمایش به طور معنی‌داری کم‌تر از سطح سرمی کورتیزول گروه گواه بود. به نظر می‌رسد این تأثیر به دنبال کاهش گلو تامات و پیش‌گیری از تحریک گیرنده‌های NMDA و مهار فرایند LTP در مسیرهای وایران دستگاه لیمبیک ایجاد شده است (آدامک و همکاران، ۱۹۹۰).

تا کنون لاموتریزین به عنوان داروی پیش‌گیری کننده از تغییرات رفتار شبه‌اضطرابی در الگوی جانوری اختلال استرس پس از ضربه به کار نرفته است. یافته‌های بررسی حاضر با یافته‌های بررسی‌هایی که از MK 801 (مهارکننده گیرنده‌های NMDA) پس از رویارویی با استرس بهره گرفته و کاهش در رفتارهای شبه‌اضطرابی را در الگوی جانوری موش صحرائی گزارش نکرده بودند (آدامک و همکاران، ۱۹۹۰) هم‌سو نیست.

در این بررسی لاموتریزین توانسته است رفتارهای شبه‌اضطرابی را کاهش دهد. در بررسی آدامک و همکاران (۱۹۹۰) نیز به کارگیری MK 801 نیم ساعت پیش از رویارویی با استرس توانست رفتارهای شبه‌اضطرابی را کاهش دهد. این یافته می‌تواند نشان‌دهنده برتری لاموتریزین نسبت به MK 801 باشد که توانایی اثر پیش‌گیری کننده از رفتارهای شبه‌اضطرابی را در صورت بهره‌گیری از آن پس از رویارویی با استرس دارد.

از سوی دیگر بررسی حاضر گویای تغییرات رفتار شبه‌اضطرابی در الگوی جانوری و نیز تغییر سطح کورتیزول

به دنبال رویارویی با محرک استرس‌زای تحریک الکتریکی است، که لاموتریزین توانسته است از بروز این تغییرات در گروه آزمایش پیش‌گیری کند. از این رو این بررسی می‌تواند هم‌چون بررسی پاینوس و همکاران (۱۹۹۶) نشانگر سودمندی روش یاد شده برای الگوی جانوری اختلال استرس پس از ضربه باشد.

بررسی حاضر دارای کاستی‌هایی است که پیشنهاد می‌شود در بررسی‌های آینده از میان برداشته شوند. در این زمینه می‌توان به بهره‌گیری از یک دوز دارو و تجویز خوراکی دارو اشاره کرد که البته علت آن قابل حل نبودن لاموتریزین در حلال‌های معمول بود.

بر پایه یافته‌های این بررسی می‌توان گفت که به کمک لاموتریزین شاید بتوان از شکل‌گیری علائم اضطرابی و خلقی و تغییرات زیست-شیمیایی به دنبال استرس در انسان‌ها نیز پیش‌گیری نمود و در این راستا، ارزیابی این تأثیر در انسان پیشنهاد می‌شود.

## سپاسگزاری

از خانم دکتر فرشته معتمدی ریاست مرکز تحقیقات علوم اعصاب به دلیل همکاری‌های علمی و پشتیبانی مالی و از آقای دکتر مهدی هدایتی به دلیل همکاری در زمینه اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی صمیمانه سپاسگزاری می‌شود.

دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۶/۸؛ دریافت نسخه نهایی: ۱۳۸۴/۱/۲۸؛

پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۲/۷

## منابع

- Adamec, R. (1997). Transmitter systems involved in neural plasticity underlying increased anxiety and defense-implications for understanding anxiety following traumatic stress. *Neuroscience and Behavioral Review*, 21, 755-765.
- Adamec, R. E., Burton, P., Shallow, T. & Budgell, J. (1990). NMDA receptors mediate lasting increases in anxiety-like behavior produced by the stress of predator exposure-implications for anxiety associated with posttraumatic stress disorder. *Physiology & Behavior*, 65, 723-737.

1- Sawamura  
3- Shinozaki  
5- Samir Khan

2- Shinba  
4- Mugishima

- Berlant, J. & Van Kammen, D. P. (2002). Open-Label topiramate as primary or adjunctive therapy in chronic civilian posttraumatic stress disorder: A preliminary report. *Journal of Clinical Psychiatry*, *63*, 15-20.
- Cohen, H., Benjamin, J., Kaplan, Z. & Kotler, M. (2000). Administration of high-dose ketoconazole, an inhibitor of steroid synthesis, prevents posttraumatic anxiety in an animal model. *European Neuro-psychopharmacology*, *10*, 429-435.
- Kolk, V. (1994). The body keeps the score: Memory, the evolving psychobiology of posttraumatic stress disorder. *Harvard Review Psychiatry*, *1*, 253-265.
- McEwen, B. S. (2002). The neurobiology and neuro-endocrinology of stress-implications for posttraumatic stress disorder from a basic science perspective. *Psychiatric Clinics of North America*, *25*, 469-494.
- Otteweller, J. E., Natelson, B. H., Pitman D. L., & Drastal, S. D. (1989). Adreno-cortical and behavioral responses to repeated stressors: Toward an animal model of chronic stress and stress related mental illness. *Biological Psychiatry*, *26*, 829-841.
- Pynoos, R. S., Ritzmann R. F., Steinberg, A. M., Geonjian A., & Presecaru, I. (1996). A behavioral animal model of posttraumatic stress disorder featuring repeated exposure to situational reminders. *Biological Psychiatry*, *39*, 129-134.
- Samir Khan (2004). Israel liberzon, topiramate attenuates exaggerated acoustic startle in an animal model of PTSD. *Psychopharmacology*, *172*, 225-229.
- Sawamura, T., Shimizu, K., Nibuya, M., Wakizono, T., Suzuki, G., Tsunoda, T., Takahashi, Y., & Nomura, S. (2004). Effect of paroxetine on a model of posttraumatic stress disorder in rats. *Neuroscience Letters*, *357*, 37-40.
- Shinba, T., Shinozaki, T., & Mugishima, G. (2001). Clonidine immediately after immobilization stress prevents long-lasting locomotion reduction in the rat progress. *Neuro-Psychopharmacology and Biological psychiatry*, *25*, 1629-1640.