

اثر اولانزاپین بر کسب و بیان حساسیت حرکتی ناشی از مورفین در موشهای آزمایشگاهی کوچک

پریوش حافظ امینی*، M.Sc.، علی حایری روحانی**، Ph.D.،
هدایت صحرایی^ک، Ph.D.، کاظم پریور*، Ph.D.، جمال شمس****، M.D.،
وهاب باباپور*****، Ph.D.

چکیده

هدف: اثر دوزهای مختلف اولانزاپین به عنوان یک آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامینی بر کسب و بیان حساسیت حرکتی ناشی از مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی نر نژاد N-MARI در محدوده وزنی ۳۰-۲۰ گرم بررسی شد.

روش بررسی: حیوانات ابتدا با استفاده از مورفین (۵mg/kg)، یکبار در روز برای سه روز و سپس ۵ روز استراحت) نسبت به آن حساسیت پیدا می‌کردند و سپس اولانزاپین در روز تست و ۲۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش و یا ۲۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین در روزهای القاء حساسیت به آنها تزریق می‌شد. در یک آزمایش مقدماتی، دوزهای مختلف مورفین و اولانزاپین به حیوانات تزریق شد تا اثر این داروها بر القاء فعالیت حرکتی مشخص شود. **یافته‌ها:** آزمایش‌ها نشان داد که تجویز مورفین (۱۰ و ۲۰) باعث افزایش حرکات حیوانات گردید. تجویز اولانزاپین (۱، ۲/۵ و ۵) نسبت به گروه سالین باعث کاهش فعالیت حرکتی حیوانات گردید. تجویز مورفین (۵ mg/kg، یکبار در روز) به حیوانات در سه روز متوالی و سپس پنج روز استراحت سبب القاء حساسیت به مورفین در این حیوانات شد به نحوی که تجویز دوز بی‌اثر مورفین (۱mg/kg) در این حیوانات سبب القاء پاسخ شدید حرکتی شد. همچنین، تجویز اولانزاپین (۱mg/kg، ۲/۵ و ۵) قبل از تجویز مورفین (۵mg/kg) در روزهای القاء حساسیت، سبب کاهش معنی‌دار کسب حساسیت حرکتی به مورفین به صورت وابسته به دوز گردید. تجویز اولانزاپین در دوزهای فوق در روز تست نیز بیان حساسیت به مورفین را بصورت غیر وابسته به دوز کاهش داد.

نتیجه‌گیری: از این آزمایش‌ها استنباط می‌شود که اولانزاپین در حالیکه خود باعث کاهش فعالیت حرکتی حیوانات می‌شود، می‌تواند کسب و بیان حساسیت رفتاری به مورفین را در موشهای آزمایشگاهی کوچک نر نیز کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: مورفین، گیرنده‌های دوپامینی، حساسیت رفتاری، موش کوچک آزمایشگاهی، اولانزاپین

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۵/۱۱، تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۹/۱۲

^ک نویسنده مسئول: دانشیار گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک و مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران - ایران، *دانشجوی دکتری واحد علوم تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی ** گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه تهران *** مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، **** گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، * دانشکده کشاورزی دانشگاه آزاد اسلامی - واحد رشت

مقدمه

به دلیل بروز اثرات گوناگون پس از مصرف اپیوئیدها، ترک اعتیاد به این مواد نیز با مشکلات زیادی همراه است. هنگامی که مصرف اپیوئیدها برای یک دوره زمانی قطع شود، تشدید اثرات حرکتی و سرخوشی‌آور این مواد در فرد (یا حیوان آزمایشی) دیده می‌شود که این حالت را حساسیت دارویی می‌نامند. (۱،۲) این پدیده با افزایش فعالیت حرکتی موجود پس از دریافت مقادیر کم دارو و همچنین افزایش تمایل به مصرف دارو (ولع دارویی) همراه است. (۲،۳) آزمایشات متعدد نشان داده‌اند که این حالت برای مدت زمان نسبتاً زیادی باقی می‌ماند. در پاتولوژی اعتیاد، پدیده حساسیت دارویی را از عوامل اصلی برگشت به مصرف دارو در معتادانی که مصرف دارو را کنار گذاشته‌اند، دانسته‌اند. (۳) به همین دلیل، یافتن راه‌هایی که بتواند عوارض حساسیت دارویی ناشی از داروهای اویپوئیدی را کاهش دهد، یقیناً در افزایش افراد مایل به ترک مواد مخدر موثر خواهد بود.

تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که در بروز حساسیت دارویی مسیر دوپامینی پاداش یعنی مسیر تگمتموم شکمی به هسته آکومبانس و قشر جلو پیشانی اصلی‌ترین نقش را بر عهده دارد. (۲-۴) مشخص شده است که افزایش فعالیت حرکتی القاء شده توسط مورفین با تجویز آنتاگونیستهای گیرنده‌های دوپامینی به داخل هسته آکومبانس مهار می‌شود. (۵) در انسان تا کنون ۵ زیر گروه گیرنده‌های دوپامینی شناخته شده‌اند که گیرنده‌های D1-D5 نامگذاری شده‌اند. (۵،۶) این پنج زیر گروه به دو زیر خانواده گیرنده‌های D1 و D2 تقسیم شده‌اند. زیر خانواده گیرنده‌های D2 از اهداف مهم داروهای ضد جنون بشمار می‌آیند.

در مورد نقش این گیرنده‌ها در بروز اثرات مورفین در القاء حساسیت حرکتی تحقیقات زیادی انجام شده است. بعنوان مثال: مشخص شده است که تجویز همزمان آنتاگونیست گیرنده‌های D1 دوپامینی به همراه مورفین، از بروز حساسیت حرکتی به مورفین در موشهای آزمایشگاهی کوچک جلوگیری می‌کند. این موضوع در مورد آنتاگونیست گیرنده‌های D2/D3 دوپامینی یعنی سولپیراید نیز صادق است. (۷)

از سوی دیگر، ناریتا و همکاران نشان دادند که موشهایی که با

دستکاری ژنتیکی فاقد گیرنده‌های D3 دوپامینی هستند، پاسخ خوبی به اثرات افزایش حرکتی مورفین نمی‌دهند. (۸) امروزه محققین بجز سیستم دوپامینی، سیستمهای نوروترانسمیتری دیگری از جمله سیستم نیتریک اکساید (۹)، هیستامین (۱۰، ۱۱) و سروتونینی (۱۲) را نیز در بروز حساسیت حرکتی به مورفین دخالت داده‌اند. از نظر سلولی-مولکولی، مهمترین تغییرات را بایستی در ناحیه تگمتموم شکمی و هسته آکومبانس دانست. (۲) آزمایش‌ها نشان داده‌اند که تعداد گیرنده‌های متابوتروپیکی گلوتاماتی (۱۳) در ناحیه تگمتموم شکمی افزایش یافته و تقویت طولانی مدت (۱۳) در این بخش از مغز در هنگام بروز پدیده حساسیت دارویی بوجود می‌آید.

اولانزاپین یکی از داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی است که به تازگی به عنوان یک داروی ضد جنون مورد استفاده قرار می‌گیرد. (۱۴) این دارو قادر به مهار گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی، 5HT-2c و 5HT-2A سروتونینی، گیرنده‌های آلفا-آدرنژیکی و گیرنده‌های H1 هسیتامینی می‌باشد. (۱۵، ۱۶) این تاثیر گسترده بر انواع سیستمهای نوروترانسمیتری مغز، احتمال توانایی این دارو را در برهم‌کنش با برخی بیماریهای عصبی دیگر را نیز افزایش می‌دهد. در همین زمینه، مطالعات اخیر اثر این دارو بر ترک اعتیاد به الکل (۱۷)، نیکوتین (۱۸) و کوکائین (۱۹) در انسان و نیز اثر این دارو بر برخی خصوصیات اعتیادی آمفتامین (۲۰) و فن‌سیکلیدین (۲۱) در موش بزرگ آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین در یک تحقیق اثر این دارو در القاء بی‌دردی در موش کوچک آزمایشگاهی بررسی شده است. (۲۲) از سوی دیگر، مشخص شده است که داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی، قادر به مهار القاء حساسیت حرکتی به مورفین در موشهای کوچک و بزرگ آزمایشگاهی هستند. (۷، ۲۳، ۲۴) با این حال، با توجه به مصرف اولانزاپین در بیماریهای روانی مانند اسکیزوفرنیا و نیز تداخل اثر این دارو با داروهای اعتیادآوری مانند الکل و نیکوتین و کوکائین، تداخل این دارو با مورفین چندان مورد توجه نبوده است، لذا در این تحقیق- به عنوان اولین گام- اثر اولانزاپین بر کسب و بیان حساسیت حرکتی ناشی از مورفین در موش آزمایشگاهی کوچک نر بررسی شده است.

روش بررسی

حیوانات. در این تحقیق از موشهای کوچک آزمایشگاهی نر نژاد N-MRI با میانگین وزنی ۲۰-۳۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفسهای ۱۰ تایی با دوره شبانه روزی طبیعی و در دمای ۲۴°C-۲۲، با آب و غذای کافی نگهداری می شدند. در هر سری آزمایش ۸-۷ سر حیوان مورد استفاده قرار گرفت.

روش بررسی حرکت حیوانات. برای بررسی فعالیت حرکتی حیوانات از روش میدان باز (Open Field) استفاده شد. این دستگاه شامل یک استوانه فلزی به قطر ۲۵ سانتی متر و ارتفاع ۳۰ سانتی متر است که بر روی یک صفحه چوبی به همین قطر قرار دارد. (۲۵) این صفحه چوبی با دو خط متقاطع به چهار قسمت مساوی تقسیم شده است. روش کار با این دستگاه به این ترتیب است که هرگاه سر و دو اندام جلویی حیوان از یکی از این خطوط عبور کرد یک شماره برای حیوان در نظر گرفته می شود. تعداد خطوط قطع شده در یک دوره زمانی معین، نمودی از میزان فعالیت حرکتی حیوان را بدست خواهد داد. در هنگام انجام آزمایشات برای عادت کردن حیوانات با محیط دستگاه، هر حیوان ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه در داخل دستگاه به حال خود رها می شد تا به این محیط عادت کند و سپس فعالیت حرکتی حیوان اندازه گیری می شد.

داروها. در این تحقیق، مورفین سولفات (تماد- ایران) و اولانزاپین هیدروکلراید (سیگما-آمریکا) مورد استفاده قرار گرفت. مورفین در سالیین حل شده و با حجم ۱۰ ml/kg بصورت داخل زیر جلدی مورد استفاده قرار گرفت. اولانزاپین نیز پس از توزین در سالیین حل شده و بصورت داخل صفاقی مورد استفاده قرار گرفت. گروه های کنترل در هر قسمت سالیین را بصورت زیر جلدی یا داخل صفاقی دریافت کردند.

گروه بندی دارویی. در ابتدا به منظور تعیین دوز موثر مورفین در القاء فعالیت حرکتی، منحنی دوز- پاسخ مورفین بدست آمد. همین کار برای اولانزاپین نیز انجام شد و در نتیجه دوزهای موثر و بی اثر مورفین و اولانزاپین شناخته شدند. گروه های کنترل در این مرحله سالیین دریافت می کردند.

القاء حساسیت رفتاری به مورفین. به منظور القاء

حساسیت رفتاری به مورفین، ابتدا در سه روز متوالی و هر روز یکبار به حیوانات مورفین (۵mg/kg) به صورت زیر جلدی تزریق شد. سپس حیوانات به مدت ۵ روز در محل های نگهداری استراحت کردند. در روز نهم، وجود حساسیت رفتاری با تزریق دوز بی اثر مورفین (۱mg/kg) در حیوانات بررسی شد.

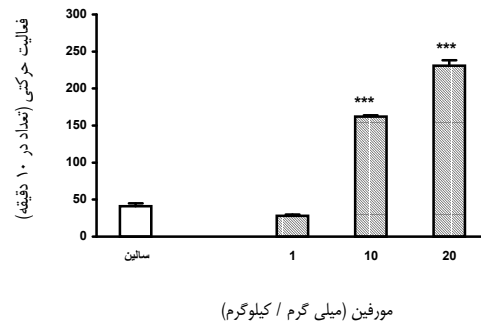
بررسی اثر اولانزاپین بر کسب حساسیت حرکتی به مورفین. در مرحله کسب، دوزهای مختلف اولانزاپین (mg/kg) ۱، ۲/۵ و ۵) ۲۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین (۵ mg/kg) به حیوانات تزریق شد. در روز تست (روز نهم)، حیوانات تنها مورفین (۱/۵mg/kg) را دریافت و سپس مورد آزمایش قرار گرفتند.

بررسی اثر اولانزاپین بر بیان حساسیت حرکتی به مورفین. در ادامه مطالعه در چهار گروه از حیوانات در روزهای القاء حساسیت رفتاری، مورفین (۵ mg/kg) تزریق شد. در روز تست (روز نهم)، ۲۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین (۱/۵mg/kg)، به سه گروه از حیوانات اولانزاپین (۱ mg/kg، ۲/۵ و ۵) تزریق و حیوانات به مدت ۱۰ دقیقه تست شدند.

تجزیه و تحلیل داده ها. اطلاعات بدست آمده بصورت میانگین \pm انحراف معیار استاندارد (Mean \pm SEM) تعداد قطع خطوط در ۱۰ دقیقه بیان شدند. به منظور تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و بدنبال آن تست توکی استفاده شد. $P < .05$ مرز معنی دار بودن اطلاعات در نظر گرفته شد.

یافته ها

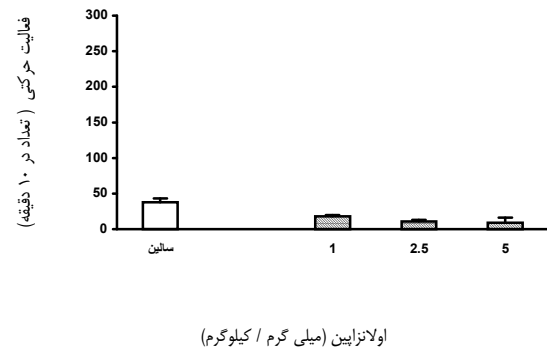
القاء فعالیت حرکتی توسط مورفین و اولانزاپین در موشهای کوچک آزمایشگاهی. در قسمت اول این آزمایش، موشها به چهار گروه تقسیم شدند. یک گروه سالیین (به روش ذکر شده در قسمت روشها) دریافت کرد و سه گروه دیگر دوزهای مختلف مورفین (۱mg/kg، ۱۰ و ۲۰) را به منظور القاء فعالیت حرکتی دریافت کردند. تجویز مورفین سبب افزایش فعالیت حرکتی حیوانات در دوزهای ۱۰ mg/kg و ۲۰ شد [F(3,28)=10, P<.001] (شکل ۱-ا). دوز ۱ mg/kg مورفین



شکل ۲-ب: اثر تجویز اولانزاپین بر بیان حساسیت ناشی از مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی ($***P < 0.001$)

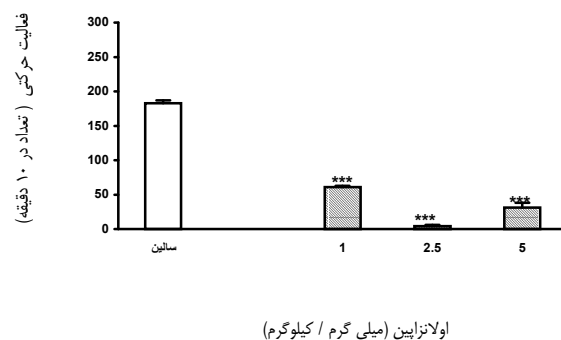
شکل ۱-آ: اثر مورفین در القاء فعالیت حرکتی در موشهای کوچک آزمایشگاهی ($***P < 0.001$)

به عنوان دوز بی‌اثر در قسمتهای بعدی آزمایش مورد استفاده قرار گرفت. در دور دوم آزمایش‌ها اثر اولانزاپین در القاء فعالیت حرکتی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان دادند که تجویز دوزهای مختلف اولانزاپین (۱، ۲/۵ و ۵) به همان روشی که برای مورفین ذکر شد، باعث کاهش شدید فعالیت حرکتی حیوانات نسبت به گروه کنترل می‌شود [F(3,28)=6.16, $P < 0.01$ (شکل ۲-ب)].



بررسی اثر اولانزاپین بر کسب حساسیت حرکتی ناشی از مورفین. به منظور بررسی اثر اولانزاپین بر کسب حساسیت رفتاری ناشی از مورفین، از چهار گروه حیوان استفاده شد. سه گروه از حیوانات در روزهای القاء حساسیت، قبل از دریافت مورفین (۵mg/kg) یکی از سه دوز اولانزاپین (۱، ۲/۵ و ۵) را دریافت کردند. گروه چهارم سالیین دریافت کردند. در روز تست (روز نهم)، حیوانات تنها دوز بی‌اثر مورفین (۱mg/kg) را دریافت کردند. نتایج نشان دادند که تجویز اولانزاپین اثر مورفین را در دوزهای بکار رفته کاهش می‌دهد [F(4,29)=13.29, $P < 0.001$] (شکل ۲-آ).

شکل ۱-ب: اثر اولانزاپین در القاء فعالیت حرکتی در موشهای کوچک آزمایشگاهی ($*P < 0.05$ ، $**P < 0.01$)



بررسی اثر اولانزاپین بر بیان حساسیت حرکتی ناشی از مورفین. به منظور بررسی اثر اولانزاپین بر بیان حساسیت رفتاری ناشی از مورفین، ابتدا چهار گروه حیوان انتخاب شدند. همه

شکل ۲-آ: اثر تجویز اولانزاپین بر کسب (ایجاد) حساسیت رفتاری ناشی از مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی ($***P < 0.001$)

گیرنده‌های 5HT-2A سروتونینی کاملاً مهار می‌شود. (۱۲) بنابراین، علاوه بر سیستم دوپامینی، نباید نقش سایر مکانیسم‌های نوروترانسمیتری را نیز از نظر دور داشت. در یک تحقیق جامع نیز زرین‌دست و همکاران (۷) نشان دادند که نیتریک اکساید هم می‌تواند در این زمینه نقشی داشته باشد که بیش از همه در این تحقیق همکاری نیتریک اکساید با سیستم دوپامینی نشان داده شده است. از سوی دیگر، مشخص شده است که مهار گیرنده‌های H1 هیستامینی می‌تواند به افزایش غیر وابسته به دوز در فعالیت حرکتی ناشی از مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی منجر شود. (۱۰) و این مسیله با تحقیق حاضر چندان همخوانی ندارد. همچنین، مهار گیرنده‌های H2 هیستامینی به کاهش فعالیت حرکتی و حساسیت ناشی از مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی منجر می‌شود. (۱۱) به این ترتیب، طبق تحقیقات گذشته، مکانیسم‌های نوروترانسمیتری متعددی در قسمت‌های مختلف مغز به هنگام بروز حساسیت به مورفین فعال می‌شوند که نتیجه این فعالیت، بروز پدیده حساسیت در حیوان یا انسان می‌باشد. البته احتمال اینکه هنوز مدارهای نورونی و همچنین سیستم‌های نوروترانسمیتری ناشناخته‌ای وجود داشته باشند که در بروز حساسیت به مورفین نقشی داشته باشند را هم نباید از نظر دور داشت. از سوی دیگر، تجویز اولانزاپین باعث کاهش شدید فعالیت حرکتی حیوانات شد. این نتیجه نشان می‌دهد که مهار گیرنده‌های D2 دوپامینی (و احتمالاً گیرنده‌های دیگری نیز که از آنها نام برده شد)، می‌تواند به کاهش فعالیت حرکتی حیوان منجر شود. در تحقیقات قبلی نیز مشخص شده است که هالوپریدول و کلوزاپین که هر دو از آنتاگونیست‌های گیرنده‌های D2 دوپامینی محسوب می‌شوند، فعالیت حرکتی را در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مهار می‌کنند. (۲۶) از سوی دیگر، مشخص شده است که اولانزاپین اثر مهاری بر گیرنده‌های 5HT-2 سروتونینی، گیرنده‌های D1 دوپامینی، گیرنده‌های آلفا-آدرنرژیک، گیرنده‌های H1 هیستامینی و گیرنده‌های موسکارینی استیل کولین دارد. (۱۶) ممکن است که اثر اولانزاپین در مهار این گیرنده‌ها عامل کاهش فعالیت حرکتی در حیوانات باشد.

تحقیقات ما نشان داد که تجویز اولانزاپین بصورت حاد و در

گروه‌ها در روزهای القاء حساسیت به روشی که در قسمت قبل ذکر شد، مورفین (۵mg/kg) دریافت کردند. در روز تست (روز نهم)، ۲۰ دقیقه قبل از تزریق دوز بی‌اثر مورفین (۱mg/kg)، به سه گروه از حیوانات سه دوز از اولانزاپین (۱mg/kg، ۲/۵ و ۵) تزریق شد. گروه چهارم سالیین دریافت کردند. آزمایش‌ها نشان دادند که تجویز اولانزاپین بیان حساسیت رفتاری ناشی از مورفین را کاهش می‌دهد [F(4,30)=27.5, P<.0001] (شکل ۲-ب).

بحث

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که تجویز مورفین به حیوانات سبب القاء حرکات شدید در آنها شد. همچنین، تجویز منقطع مورفین توانست حساسیت به این دارو را در حیوانات القاء نماید به نحوی که تجویز دوز بی‌اثر مورفین در این حیوانات سبب بروز فعالیت حرکتی شدید گردید. از سوی دیگر، تجویز اولانزاپین به موش‌ها باعث کاهش شدید فعالیت حرکتی در آنها شد. تجویز اولانزاپین همچنین باعث مهار کسب و بیان حساسیت به مورفین گردید. نشان داده شده است که تجویز دوزهای بالای مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی باعث افزایش شدید حرکت در این حیوانات می‌شود. (۲۳) این نتیجه با نتایج قبلی همخوانی داشته و نشان می‌دهد که تجویز دوزهای بالای مورفین بصورت حاد سبب افزایش رفتار حرکتی در حیوانات می‌شود. (۹،۲۳) مدارهای نورونی دوپامینرژیک مسیر مزولیمبیک بخصوص قسمت مرکزی هسته آکومبانس را مهمترین محل اثر مورفین در این زمینه می‌دانند. (۱،۳) به این ترتیب که مورفین با مهار اثرات مهاری نورونهای گابایرژیک بر روی نورونهای دوپامینی موجود در ناحیه نگمتوم شکمی، سبب افزایش رها شدن دوپامین از این نورونها در منطقه ختم آنها یعنی هسته آکومبانس شده و دو اثر اصلی خود یعنی القاء فعالیت حرکتی و سرخوشی را موجب شده است. (۲،۳) در همین ارتباط، نشان داده شده است که تجویز آنتاگونیست‌های گیرنده‌های دوپامینی (۲۳،۲۴) باعث مهار فعالیت حرکتی ناشی از مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی می‌شود. یک تحقیق جالب توجه در موش‌های ژنتیکی فاقد گیرنده‌های α1b نیز نشان می‌دهد که خواص القاء حرکت و حساسیت حرکتی در این موش‌ها با مهار

اولانزاپین هر دو نوع گیرنده آلفا-آدرنژیک و 5HT-2A سروتونینی را مهار می‌کند (۱۲)، می‌توان حداقل قسمتی از مهار حساسیت حرکتی به مورفین در تحقیق حاضر را به این اثر اولانزاپین نسبت داد. یک نکته مهم در نتایج بدست آمده وجود دارد و آن اینکه اولانزاپین اثر غیر وابسته به دوز بر بیان حساسیت حرکت ناشی از مورفین از خود نشان داد. در قسمت ابتدایی نتایج همچنانکه عنوان شد، تجویز اولانزاپین باعث کاهش شدید فعالیت حرکتی حیوانات گردید.

نتیجه‌گیری: بنابراین تاثیر اولانزاپین در کاهش بیان حساسیت حرکتی به مورفین ممکن است که به دلیل مهار فعالیت حرکتی حیوان بوده و ارتباطی با تداخل اثرات اولانزاپین و مورفین نداشته باشد. این مساله بیان می‌کند که تجویز اولانزاپین یا هر داروی دیگری که بتواند قویا فعالیت حرکتی حیوانات را متوقف کند، می‌تواند از بیان حساسیت حرکتی در حیوانات جلوگیری کند. با توجه به اینکه محل اثر اولانزاپین (احتمالا گیرنده‌های D2 دوپامینی) در واقع نقطه اصلی اثر مورفین در بروز فعالیت حرکتی می‌باشد (۲۴،۲۸)، این گفته چندان دور از ذهن نمی‌آید. نکته مهم دیگر در این تحقیق، تاثیر مهاری اولانزاپین بر کسب و بیان حساسیت حرکتی ناشی از مورفین است. با توجه به اینکه مکانیسم‌های درگیر در پدیده‌های کسب و بیان حساسیت یکسان نیستند، عملکرد اولانزاپین را می‌توان به دلیل تعدد مکانیسم‌هایی دانست که توسط اولانزاپین فعال می‌شوند و با توجه به مصرف اولانزاپین در کلینیک و به عنوان یک داروی جدید در درمان جنون (۱۴)، و با توجه به اینکه این دارو در برخی مطالعات از این دارو برای کاهش برخی علائم وابستگی به سیگار (۱۸)، کوکائین (۱۹) و الکل (۱۷) در انسان استفاده شده است، و نتایج حاصل از این تحقیق که اثربخشی آن را در کاهش حساسیت به مورفین نشان داد، پیشنهاد می‌شود که امکان استفاده از این دارو برای کاهش علائم روانی وابستگی به اویپوئیدها که یک معضل مهم بهداشتی در کشور ماست، مد نظر قرار گیرد (البته یقینا با احتیاط کامل). بدون شک مطالعات آینده و با نمونه‌های انسانی می‌تواند بسیاری از سؤالات را در این مورد پاسخگو باشد.

روز تست و یا بصورت مزمن و در روزهای القاء حساسیت باعث کاهش بیان و کسب حساسیت حرکتی ناشی از مورفین می‌شود. این یافته بدین معناست که مکانیسم (یا مکانیسم‌هایی) که توسط اولانزاپین فعال می‌شوند، توانایی مهار اثرات ایجاد شده توسط مورفین را دارند و بنابراین، کارآیی ویژه ای در مهار آن از خود نشان می‌دهند. همچنانکه قبلا ذکر شد، اولانزاپین را بیشتر به عنوان یک آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی می‌شناسند. تحقیقات گذشته نشان دهنده توانایی آنتاگونیست‌های گیرنده‌های دوپامینی در مهار حساسیت حرکتی (۲۹)، ترجیح مکان شرطی شده (۲۷) و خود-تجویزی (۲۸) مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی می‌باشد. بنابراین، دور از ذهن نمی‌نماید اگر پیشنهاد شود که اولانزاپین نیز با اثر بر گیرنده‌های D2 دوپامینی اثر خود را در مهار حساسیت حرکتی به مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی القاء کرده است. لازم به توضیح است که برخی محققین برای اولانزاپین اثرات آنتاگونیستی بر گیرنده‌های D1 دوپامینی نیز قایل شده‌اند. (۱۶) به همین لحاظ، نقش گیرنده‌های D1 دوپامینی در عملکرد اولانزاپین بر کار مورفین را نبایستی از نظر دور داشت. از سوی دیگر، اولانزاپین یک اثر ویژه در مهار گیرنده‌های 5HT-2 سروتونینی دارد. (۱۶) به همین دلیل، ممکن است که این دارو با اثر بر این گیرنده‌ها باعث مهار حساسیت حرکتی به مورفین شده باشد. لازم به توضیح است که نقش سروتونین در کنترل رها شدن دوپامین در هسته آکومبانس به عنوان مهمترین محل اثر مورفین در القاء اثرات پاداشی و حرکتی مورد تاکید محققان است. (۲۱) همچنین، نقش گیرنده‌های آلفا-آدرنژیک در این زمینه را نیز بایستی مورد تاکید قرار داد. یک تحقیق بسیار جالب نشان داده است که در موش‌های کوچک آزمایشگاهی فاقد گیرنده‌های $\alpha 1b$ ، مورفین قادر به القاء حساسیت حرکتی و القاء رها شدن دوپامین از هسته آکومبانس می‌باشد. (۱۲) این تحقیق، مسیله فوق را به دلیل وجود سایر مکانیسم‌های جبرانی در این مورد ارزیابی کرده و محققان در این تحقیق نشان داده‌اند که مهار گیرنده‌های 5HT-2A سروتونینی باعث مهار کامل اثرات مورفین در القاء حساسیت حرکتی و نیز رها شدن دوپامین در هسته آکومبانس می‌شود. (۱۲) با توجه به اینکه

9. Zarrindast MR, Gholami A, Sahraei H, Haeri-Rohani A. Role of nitric oxide in the acquisition and expression of apomorphine- or morphine- induced locomotor sensitization. *Eur J Pharmacol* 2003; 482: 205-213.
10. Sansone M, D'Udine B, Renzi P, Vetulani J. Antihistaminics enhance morphine-, but not amphetamine- and scopolamine-induced hyperactivity in mice. *Psychopharmacology* 1987; 93: 155-157.
11. Mickley GA. Histamine H₂ receptors mediate morphine-induced locomotor hyperactivity of the C57BL/6J mouse. *Behav Neurosci* 1986; 100: 79-84.
12. Auclair A, Drouin C, Cotecchia S, Glowinski J, Tassin JP. 5-HT_{2A} and α β -adrenergic receptors entirely mediate dopamine release, locomotor response and behavioral sensitization to opiates and psychostimulants. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 3073-84.
13. Wolf ME. LTP may trigger addiction. *Molecular Intervention* 2003; 3: 248-252.
14. Volvka J, Czobor P, Nolan K, Sheitman B, Lindenmayer J, Citrome L, McEvoy JP, Cooper TB, Lieberman JA. Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2004; 24: 225-228.
15. Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 87-96.
16. Bymaster FP, Nelson DL, DeLapp NW, Falcone JF, Eckols K, Truex LL. Antagonism by olanzapine of dopamine D₁, 5H₂, muscarinic, histamine H₁ and α_1 -adrenergic receptors in vitro. *Schizophrenia*

تقدیر و تشکر: این مطالعه قسمتی از طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد. بدینوسیله نویسندگان کمال تشکر خود را از حمایت‌های مالی مرکز مذکور ابراز می‌دارند.

References

1. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 119-128.
2. Robinson TE, Berridge C. Addiction. *Annu Rev Psychol* 2003; 54: 25-53.
3. De Vries TJ, Shippenberg TS. Neural systems underlying opiate addiction. *J Neurosci* 2002; 22: 3321-25.
4. Nestler EJ. Molecular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 713-19.
5. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 1998; 78: 189-225.
6. Vallone D, Picetti R, Borrelli E. Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci and Behav Rev* 2000; 24: 125-132.
7. Zarrindast MR, Zarghi A. Morphine stimulates locomotor activity by an indirect dopaminergic mechanism: possible D-1 and D-2 receptor involvement. *Gen Pharmacol* 1992; 23: 1221-3.
8. Narita M, Mizuo K, Mizoguchi H, Sakata M, Narita M, Tseng LF, Suzuki T. Molecular evidence for the functional role of dopamine D₃ receptor in the morphine-induced rewarding effect and hyperlocomotion. *The J Neurosci* 2003; 23: 1006-1012.

- Research 1999; 37: 107-122.
17. Hutchison KE, Swift R, Rohsenow DJ, Monti PM, Davidson D, Almeida A. Olanzapine reduces urge to drink after drinking cues and a priming dose of alcohol. *Psychopharmacology* 2001; 155: 27-34.
18. Hutchison KN, Rutter M, Niaura R, Swift RM, Pickworth WB, Sobik L. Olanzapine attenuates cue-elicited craving for tobacco. *Psychopharmacology* 2004; 175: 407-413.
19. Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Sparkman T, O'Brien CP. A pilot trial of olanzapine for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 2003; 70: 265-273.
20. Mechanic JA, Wasielewski JA, Carl KL, Holloway FA. Attenuation of the amphetamine discriminative cue in rats with the atypical antipsychotic olanzapine. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 72: 767-777.
21. Moy SIS, Fernandes A, Qian Y, Rotella DJ, Kostrewa RM, Breese GR. Effects of acute and chronic olanzapine treatment on phencyclidine-induced behavioral sensitization in rats with neonatal dopamine loss. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 78: 47-56.
22. Schreiber S, Getslev V, Backer MM, Weizman R, Pick CG. The atypical neuroleptics clozapine and olanzapine differ regarding their antinociceptive mechanisms and potency. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 64: 75-80.
23. Cook CD, Beardsley PM. The modulatory actions of dopamine D₂/D₃ agonists and antagonists on the locomotor-activating effects of morphine and caffeine in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 75: 363-371.
24. Serrano A, Aguilar MA, Manzanedo C, Rodriguez-Arias M, Minarro J. Effects of DA D₁ and D₂ antagonists on the sensitization to the motor effects of morphine in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2002; 26: 1263-1271.
25. Miquel M, Aguilar MA, Aragon CMG. Ascorbic acid antagonizes ethanol-induced locomotor activity in the open-field. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 62: 361-266.
26. David V, Durkin TP, Cazala P. Differential effects of the dopamine D₂/D₃ receptor antagonist sulpiride on self-administration of morphine into the ventral tegmental area or the nucleus accumbens. *Psychopharmacology* 2002; 160: 307-317.
27. Manzanedo C, Aguilar MA, Rodriguez-Arias M, Minarro J. Effects of dopamine antagonists with different receptor blockade profiles on morphine-induced place preference in male mice. *Behavioral Brain Research* 2001; 121: 189-197.
28. Laviolette SR, Nader K, van der Kooy D. Motivational state determines the functional role of the mesolimbic dopamine system in the mediation of opiate reward processes. *Behav Brain Res* 2002; 129: 17-29.
29. Vezina P, Stewart J. The effect of dopamine receptor blockade on the development of sensitization to the locomotor activating effects of amphetamine and morphine. *Brain Research* 1989; 499: 108-120.