

بررسی اثر توپیرامات در مهار وابستگی روانی ناشی از مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی

زهرا هوشمندی* M.Sc.، هدایت صحرائی^۱ Ph.D.، حسن قشونی** M.Sc.،
سیده مائده فاطمی*** M.Sc.، جمال شمس**** M.Sc.

چکیده

هدف: در مطالعه حاضر کوشش شده است که تاثیر توپیرامات بر کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی نر حساس شده به مورفین مشخص شود.
روش بررسی: موشهای کوچک آزمایشگاهی نر نژاد N-MARI (۲۰-۳۰ گرم) در این تحقیق مورد استفاده قرار گرفته‌اند. همچنین، روش ترجیح مکان شرطی شده غیرطرفدار به عنوان روش کار انتخاب شد. در یک تحقیق ابتدائی، اثر مورفین در القا ترجیح مکان شرطی شده در موش‌های غیر حساس به مورفین مورد بررسی قرار گرفت تا دوزهای غیر مؤثر برای آن شناخته شود. مورفین (۵ mg/kg)، یک بار در روز/سه روز/پنج روز استراحت) حساس و سپس شرطی شدند. دوزهای مختلف توپیرامات ۳۰ دقیقه قبل از تجویز مورفین (۱ mg/kg) (کسب) در روزهای شرطی‌سازی و یا در روز تست ۳۰ دقیقه قبل از شروع تست (بیان) به حیوانات تجویز شد.

یافته‌ها: تزریق مورفین (۵ mg/kg)، یک بار در روز/سه روز/پنج روز استراحت)، تاثیر دوزهای غیر مؤثر مورفین (۰/۵mg/kg، ۰/۲۵ و ۱) را در القاء ترجیح مکان شرطی شده افزایش داد. تجویز دوزهای مختلف توپیرامات (۲۰ mg/kg، ۸۰ و ۱۲۰) توانست کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین را در موشهای حساس شده به مورفین خنثی نماید. تجویز دوزهای مختلف توپیرامات (۲۰ mg/kg، ۸۰ و ۱۲۰) اثری در القاء ترجیح مکان شرطی در حیوانات غیر حساس به مورفین نداشت.

نتیجه‌گیری: تجویز توپیرامات موجب مهار حساسیت به مورفین گردید و این اثر ممکن است از طریق مکانیسم‌های گلوتاماتی و/یا گابائترژیک باشد. به علاوه، این تحقیق پیشنهاد می‌کند که توپیرامات ممکن است در درمان وابستگی روانی به اوبیوئیدها سودمند باشد.

واژه‌های کلیدی: ترجیح مکان شرطی شده، مورفین، توپیرامات، حساسیت داروئی

دریافت مقاله: ۸۵/۶/۱۶، اصلاح مقاله: ۸۵/۱۰/۱۰، پذیرش مقاله: ۸۵/۱۱/۲۸

? دانشیار گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، و مرکز تحقیقات علوم رفتاری، تهران - ایران

* کارشناس ارشد گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال

** گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، و مرکز تحقیقات بهداشت نظامی

*** گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، و مرکز تحقیقات علوم رفتاری

**** مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

آدرس پست الکترونیکی: h.sahraei@bmsu.ac.ir

مقدمه

توپیرامات یک داروی ضد صرع جدید با فرمول [2,3,4,5-bis-O-(1-methylethylidene)-3,6-D-fructopyranose sulfamate] است که در درمان انواع متفاوت صرع از جمله صرع عمومی، صرع پاریتال و صرع کودکان کاربرد بالینی دارد (۳-۱). این دارو همچنین در درمان سردردهای میگرنی و غیر میگرنی مؤثر بوده (۴-۵) و محققین حتی برای آن اثرات کاهش وزن نیز در نظر گرفته‌اند (۶). تصور می‌شود که توپیرامات اثرات خود را از طریق فعال سازی گیرنده‌های گابا-آ (۷) و گابا-ب (۸) و همچنین مهار گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتاماتی (Kinate-AMPA) (۹) انجام می‌دهد. کاهش جریان یونی کلسیمی و سدیمی (۱۰) نیز از اثرات دیگری است که برای توپیرامات پیشنهاد شده است.

اعتیاد به داروهای مخدر از جمله معضلات مهم بهداشتی در دنیا محسوب می‌شود که همه ساله هزینه‌های هنگفتی را به خود اختصاص می‌دهد. از نقطه نظر رفتاری، اعتیاد پدیده‌ای است که با جنبه‌های مختلف مانند وابستگی، تحمل و حساسیت دارویی مشخص می‌شود (۱۱). از منظر سلولی-مولکولی، مصرف داروهای مخدر منجر به کاهش فعالیت گیرنده‌های گابائریک و افزایش فعالیت گیرنده‌های گلوتاماتی می‌شود و این امر فعالیت غیر قابل مهار سلولهای عصبی را به دنبال دارد که در نهایت به صورت افزایش تمایل به مصرف داروی مخدر (حساسیت-ولج) در رفتار فرد معتاد خود را نشان می‌دهد (۱۲). از این رو، داروهایی که بتوانند تون گابا را افزایش و یا تون گلوتامات را کاهش دهند، از نظر درمان حساسیت دارویی با ارزش تلقی می‌شوند (۱۳، ۱۴). به همین دلیل امروزه توجه نسبتاً زیادی به توپیرامات در این زمینه شده است زیرا این دارو، هر دو اثر مورد نظر را توأم دارد و عملاً می‌تواند به عنوان یک داروی بالقوه در ترک اعتیاد کاربرد داشته باشد. در همین زمینه اثر توپیرامات در کاهش تمایل به مصرف الکل به اثبات رسیده است (۱۵). همچنین از این دارو در کاهش عوارض ناشی از قطع مصرف نیکوتین نیز استفاده کرده‌اند (۱۶). در مورد کوکائین نیز گزارش‌های بسیار زیادی وجود دارد که از تاثیر توپیرامات بر کاهش تمایل به مصرف کوکائین حکایت دارند

(۱۹-۱۷). تاثیر توپیرامات بر کاهش سرخوشی ناشی از آمفتامینها هم مورد تاکید است (۲۰). یک تحقیق موردی توسط آخوندزاده و همکاران نشان می‌دهد که توپیرامات توانسته است ولج مصرف اکستازی را نیز کاهش دهد (۲۱). در مورد اوپیوئیدها که در کشور ما بیشترین تخریب را داشته است، تحقیقات زیادی صورت نگرفته است اما تصور می‌شود که توپیرامات در کاهش عوارض فیزیکی ترک اوپیوئیدها مؤثر است (۲۲). لازم به توضیح است که مصرف اوپیوئیدها به بروز وابستگی فیزیکی و روانی در فرد می‌انجامد که وابستگی فیزیکی با علائمی مانند اسهال، لرز، تهوع و درد شدید عضلانی مشخص می‌شود اما وابستگی روانی با تمایل شدید و غیر قابل کنترل برای مصرف دارو (حساسیت دارویی-ولج) تعیین می‌گردد (۱۱، ۱۲). در زمینه وابستگی روانی و حساسیت دارویی تاکنون مطالعه حیوانی (و یا انسانی) صورت نگرفته است. در این خصوص لازم به ذکر است که حساسیت دارویی با افزایش تعداد و همچنین کارائی گیرنده‌های گلوتاماتی متابوتروپیک (Kinate-AMPA) و کاهش کارائی گیرنده‌های گابا در مراکز اصلی پاداش مغز یعنی ناحیه تگمتموم شکمی و هسته آکومبانس همراه است (۲۳، ۲۴). با توجه به مکانیسم عمل توپیرامات و نیز با توجه به تغییرات عملکرد گیرنده‌های گابا و گلوتامات در هنگام بروز حساسیت دارویی، به نظر می‌رسد که بررسی اثر توپیرامات بر حساسیت ناشی از مورفین بتواند راهگشای این مساله باشد که آیا می‌توان از توپیرامات برای درمان وابستگی روانی و حساسیت دارویی ناشی از مصرف اوپیوئیدها استفاده کرد. این تحقیق برای پاسخگویی به این سوال طراحی و اجرا شده است.

روش بررسی

حیوانات. در این تحقیق از موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر نژاد N-MRI با میانگین وزنی ۲۵-۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفسهای ۱۰ تایی با دوره شبانه روزی طبیعی و در دمای ۲۴-۲۲°C، با آب و غذای کافی نگهداری می‌شدند. در هر سری آزمایش ۸ سر حیوان مورد استفاده قرار گرفت.
روش القاء ترجیح مکان شرطی شده. برای انجام آزمایش

ج) مرحله پس از شرطی سازی. در روز پنجم آزمایشات (آخرین روز هر دوره آزمایش)، ابتدا دریچه گیوتینی برداشته می‌شد و سپس هر حیوان در داخل دستگاه قرار می‌گرفت و برای مدت ۱۰ دقیقه اجازه حرکت آزادانه در هر دو قسمت دستگاه را داشت. مدت زمان توقف هر حیوان در هر قسمت دستگاه ثبت و زمان توقف در قسمت دریافت دارو (Drug-Paired) از زمان توقف حیوان در قسمت دریافت سالین (Saline-Paired) کم و به عنوان نمره شرطی شدن (Conditioning Score) به عنوان نمادی از اثر دارو در القاء شرطی شدن در نظر گرفته می‌شد.

القاء حساسیت رفتاری به مورفین. به منظور القاء حساسیت رفتاری به مورفین، ابتدا در سه روز متوالی و هر روز یک بار به حیوانات مورفین (۵ mg/kg) به صورت زیر جلدی تزریق شد. سپس حیوانات به مدت ۵ روز در محل‌های نگهداری استراحت کردند. در روزهای نهم تا سیزدهم، ترجیح مکان شرطی شده با تزریق مورفین (۱ mg/kg) در حیوانات بررسی شد (۲۶). دوزهای مختلف توپیرامات (۲۰، ۸۰ و ۱۲۰ mg/kg) در روزهای القاء ترجیح مکان شرطی شده (دهم الی دوازدهم) ۳۰ دقیقه قبل از مورفین (کسب) و یا در روز تست (روز سیزدهم) ۳۰ دقیقه قبل از تست به حیوانات تزریق می‌شد.

داروها. در این تحقیق مورفین سولفات (تماد- ایران) و توپیرامات هیدروکلراید (سیگما-آمریکا) مورد استفاده قرار گرفت. داروها در سالیین حل شده، با حجم ۱۰ ml/kg به صورت زیر جلدی (مورفین) و یا داخل صفاقی (توپیرامات) مورد استفاده قرار گرفت. گروه‌های کنترل در هر قسمت سالیین را به صورت زیر جلدی یا داخل صفاقی دریافت کردند.

تجزیه و تحلیل آماری. اطلاعات به صورت میانگین \pm انحراف معیار استاندارد نمره شرطی شدن بیان شده اند. به منظور بررسی اثر مورفین و توپیرامات در القاء ترجیح مکان شرطی شده و نیز اثر مورفین در القاء حساسیت، از آزمون آنالیز-واریانس یک طرفه به همراه تست توکی استفاده شد. به منظور بررسی اثر توپیرامات بر حساسیت ناشی از مورفین از آزمون آنالیز-واریانس دوطرفه به همراه تست توکی استفاده شد. در تمام آزمونها $P < 0.05$ به عنوان مرز معنی‌دار بودن در نظر گرفته شد.

ترجیح مکان شرطی شده، از دستگاه چوبی مخصوصی استفاده شد که از دو قسمت مجزا تشکیل شده است (۲۵). این دو قسمت دارای ابعاد مساوی ۱۵*۱۵*۱۵ سانتی متری (طول و عرض و ارتفاع) می‌باشند که توسط یک دریچه گیوتینی مرکزی می‌توانند با هم در ارتباط باشند. رنگ دیواره‌های هر دو طرف سفید اما دیواره‌های هر قسمت دارای تزیینات متمایز از طرف دیگر بود. کف هر قسمت نیز دارای خراشیدگی‌هایی بود که از طرف مقابل متمایز بود (جهت خراشیدگیها در یک طرف عمود بر دریچه مرکزی و در طرف دیگر موازی با دریچه مرکزی بود).

دوره آزمایش ترجیح مکان شرطی شده پنج روز بود که شامل مراحل زیر است:

الف) مرحله پیش شرطی سازی. در اولین روز هر دوره که روز آشنائی نامیده می‌شود، پس از برداشتن دریچه گیوتینی، هر حیوان به مدت ۱۰ دقیقه در داخل دستگاه قرار می‌گیرد تا آزادانه در دستگاه گردش کرده، و با محیط آن آشنا شود. زمان سپری شده در هر قسمت دستگاه در این روز ثبت می‌شد.

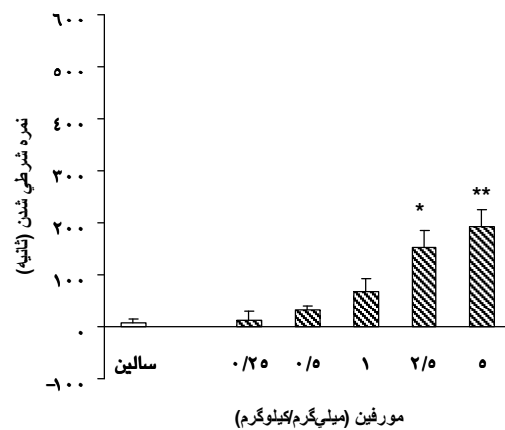
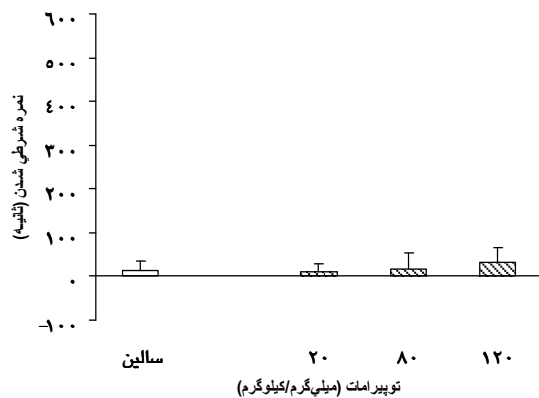
نتایج نشان داد که در این دستگاه حیوانات تمایل ذاتی به هیچکدام از دو قسمت نشان نمی‌دهند و بنابراین از روش غیر طرفدار (Un-Biased) برای ادامه کار استفاده شد. در این روش نیمی از حیوانات در هر سری در یک قسمت شرطی شده و نیم دیگر در طرف مقابل شرطی می‌شدند (به این ترتیب طراحی به صورت متعادل (Counterbalance) بود).

ب) مرحله شرطی سازی. برای این که حیوانات را به مکان معینی شرطی کنیم، طی مدت سه روز به طور متناوب به آنها دارو تزریق می‌کردیم. به این ترتیب که در ساعت ۹ صبح روز دوم، پس از توزین حیوانات، مورفین را به صورت زیر جلدی (یا داخل صفاقی) به هر حیوان تزریق و پس از بستن دریچه گیوتینی آنها را به مدت ۳۰ دقیقه در یکی از دو قسمت دستگاه قرار می‌دادیم. شش ساعت بعد، پس از توزین مجدد به حیوانات سالیین تزریق می‌کردیم و آنها را به مدت ۳۰ دقیقه در قسمت مخالف قرار می‌دادیم. در روز سوم، زمان تزریق مورفین و سالیین بر عکس می‌شد (صبح سالیین و عصر مورفین). در روز چهارم، زمان تزریقات مانند روز دوم بود.

یافته‌ها

القاء ترجیح مکان شرطی شده توسط مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی نر. در این آزمایش، حیوانات به پنج گروه تقسیم شدند. یک گروه سالیین (به روش ذکر شده در بالا) دریافت کرد و چهار گروه دیگر دوزهای مختلف مورفین (۰/۲۵ mg/kg، ۰/۵، ۱، ۲/۵ و ۵) را به منظور القاء ترجیح مکان شرطی شده دریافت کردند. تجویز مورفین سبب افزایش زمان سپری شده در قسمت دریافت مورفین نسبت به زمان سپری شده در قسمت دریافت سالیین گردید [F(۵و۴۰)=۵/۶، P< ۰/۰۰۱] (نمودار ۱). چون دوزهای ۰/۲۵mg/kg، ۰/۵ و ۱ مورفین جوابی را القاء نکردند، در قسمت بعدی آزمایش از این دوزها به عنوان دوز بی‌اثر استفاده گردید.

در این قسمت از تحقیقات، به چهار گروه از حیوانات مورفین (۵ mg/kg) برای سه روز متوالی تزریق شد. این حیوانات ۵ روز استراحت کردند. سپس در روز نهم آزمایشها، سه گروه از حیوانات با استفاده از دوزهای پائین مورفین (۰/۲۵ mg/kg، ۰/۵ و ۱) شرطی شدند. گروه چهارم به جای مورفین، سالیین دریافت کرد. پس از مراحل شرطی‌سازی، همه گروه‌ها از نظر تمایل به مکان دریافت دارو تست شدند. آنالیز-واریانس یک طرفه نشان داد که تجویز مورفین در سه روز متوالی توانسته است سبب حساس شدن حیوانات به مورفین شود به نحوی که دوز ۱ مورفین که یک دوز بی‌اثر است، در حیوانات حساس شده توانست ترجیح مکان شرطی شده القاء کند [F(۳و۲۴)=۵/۴، P< ۰/۰۱] (نمودار ۳). در قسمتهای بعدی تحقیق از این دوز استفاده شد.



نمودار ۱. القاء ترجیح مکان شرطی شده توسط مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی.

*P<0.05, **P<0.01 نسبت به گروه کنترل می‌باشد.

نمودار ۲. تاثیر تجویز توپیرامات در روزهای شرطی شدن در موشهای کوچک آزمایشگاهی. همچنان که در نمودار مشخص است، تجویز توپیرامات هیچ اثری بر القاء ترجیح یا تنفر مکانی شرطی شده در حیوانات نداشت.

بررسی اثر توپیرامات بر کسب ترجیح مکان شرطی

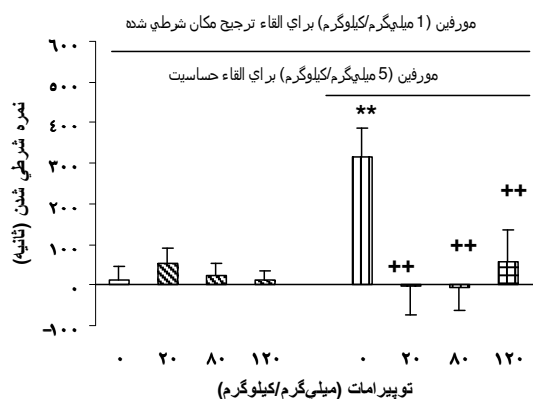
شده در موشهای حساس به مورفین. در این سری از آزمایشها از هشت گروه حیوان استفاده شد. سه گروه از حیوانات پس از طی دوران حساس سازی با مورفین (۵mg/kg)، در روزهای آموزش قبل از تجویز مورفین (۱mg/kg) یکی از سه دوز توپیرامات (۲۰، ۸۰ و ۱۲۰ mg/kg) را دریافت کردند. گروه چهارم سالیین دریافت کردند. چهار گروه دیگر به عنوان شاهد در

القاء ترجیح مکان شرطی شده توسط توپیرامات در

موشهای کوچک آزمایشگاهی نر. در دور دوم آزمایشها

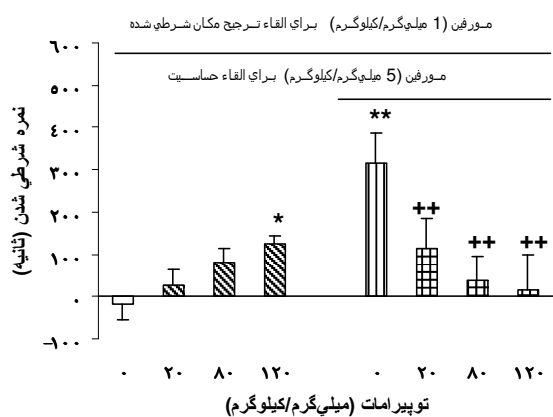
اثر توپیرامات در القاء ترجیح مکان شرطی شده در حیوانات مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان دادند که تجویز دوزهای مختلف توپیرامات (۲۰، ۸۰ و ۱۲۰) به همان روشی که برای مورفین ذکر شد، اثری بر زمان سپری شده در قسمت دریافت دارو ندارد [F(۳و۲۴)=۱/۱، P> ۰/۰۵] (نمودار ۲). بررسی اثر دوزهای کم مورفین در حیوانات حساس به مورفین

سالمین دریافت کردند. چهار گروه دیگر به عنوان شاهد در روزهای حساس سازی بجای مورفین (۵mg/kg)، سالمین دریافت کرده و در روزهای شرطی سازی نیز مورفین (۱mg/kg) دریافت کرده بودند.



نمودار ۴. تاثیر توپیرامنت بر کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موشهای حساس به مورفین. در این قسمت، حیوانات پس از طی دوران حساس سازی، در روزهای شرطی سازی ۳۰ دقیقه قبل از دریافت دوز بی اثر مورفین، دوزهای مختلف توپیرامنت را دریافت کردند و در روز تست، بدون دریافت دارویی تست شدند.

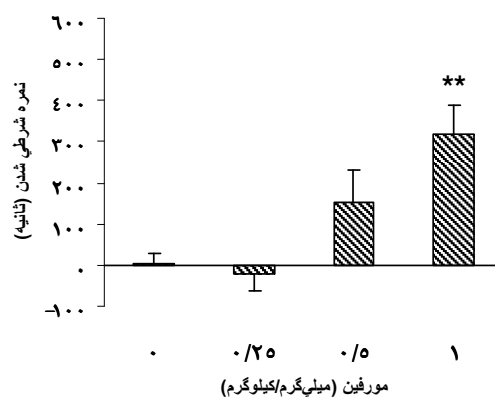
$P < 0.01$ ** اختلاف نسبت به گروه کنترل سالمین و $P < 0.01$ ++ اختلاف نسبت به گروه کنترل مورفین می باشد.



نمودار ۵. تاثیر توپیرامنت بر بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موشهای حساس به مورفین. در این بخش از تحقیقات، حیوانات پس از طی دوران حساس سازی، در روزهای شرطی سازی تنها دوز بی اثر مورفین را دریافت کردند. در روز تست، ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایشها، حیوانات دوزهای مختلف توپیرامنت را دریافت کردند.

$P < 0.01$ **، $P < 0.05$ *، اختلاف نسبت به گروه کنترل سالمین و $P < 0.01$ ++ اختلاف نسبت به گروه کنترل مورفین می باشد.

روزهای حساس سازی به جای مورفین (۵mg/kg)، سالمین دریافت کرده و در روزهای شرطی سازی نیز دوزهای مختلف توپیرامنت (۲۰، ۸۰ و ۱۲۰ mg/kg) را قبل از دریافت مورفین (۱mg/kg) دریافت کرده بودند. نتایج نشان دادند که تجویز توپیرامنت اثر مورفین را در القاء ترجیح مکان شرطی شده در موشهای کوچک آزمایشگاهی نر حساس شده به مورفین به طور معنی داری کاهش می دهد. آنالیز-واریانس دوطرفه حاکی از اثرات معنی دار توپیرامنت: $[F(۷و۵۶)=۶/۴, P < ۰/۰۰۱]$ ، اثرات معنی دار مورفین: $[F(۱و۵۶)=۴/۶, P < ۰/۰۰۱]$ و تعامل معنی دار بین اثرات مورفین و توپیرامنت: $[F(۷و۵۶)=۸/۷, P < ۰/۰۰۱]$ است. آنالیز بعدی با تست توکی حاکی از اثر بخشی هر سه دوز توپیرامنت در مهار کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موشهای حساس به مورفین است (نمودار ۴).



نمودار ۳. تاثیر تجویز منقطع مورفین در القاء حساسیت به مورفین. تجویز منقطع مورفین به حیوانات سبب شد تا این حیوانات نسبت به دوزهای بی اثر مورفین، پاسخ بسیار قویتری را از خود نشان بدهند.

$P < 0.01$ ** نسبت به گروه کنترل می باشد.

بررسی اثر توپیرامنت بر بیان ترجیح مکان شرطی شده در موشهای حساس به مورفین. در این سری از آزمایشها نیز از هشت گروه حیوان استفاده شد. سه گروه از حیوانات پس از طی دوران حساس سازی با مورفین (۵mg/kg)، در روزهای آموزش، مورفین (۱mg/kg) دریافت کردند. سپس در روز تست، ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایشات، یکی از سه دوز توپیرامنت (۲۰، ۸۰ و ۱۲۰ mg/kg) را دریافت کردند. گروه چهارم

ساز و کارهای دقیق در نقاط مختلف این دستگاه مسؤول بروز رفتارهای مرتبط با ادامه حیات فرد یا گونه فرد هستند و به همین دلیل، شکل‌پذیری سیناپسی در این منطقه بسیار زیاد است (۲۸). امروزه مشخص شده است که سیستم گلوتاماتی موجود در دستگاه عصبی نقش مهمی را در پدیده شکل‌پذیری سیناپسی برعهده دارد (۲۹). از سوی دیگر، شکل‌پذیری سیناپسی از مهمترین عوامل بروز حساسیت دارویی به حساب می‌آید و انواع مختلف آن در نقاط مهم مرتبط با وابستگی دارویی مانند ناحیه تگمنتوم شکمی و هسته آکومبانس شناسائی شده است (۲۳). از سوی دیگر، مشخص شده است که گیرنده‌های گلوتاماتی از نوع AMPA/Kinate هم در حساسیت دارویی به اویپوئیدها نقش دارند (۲۷). آزمایشها نشان داده‌اند که در هنگام بروز حساسیت دارویی، تعداد گیرنده‌های گلوتاماتی AMPA/Kinate در ناحیه تگمنتوم شکمی افزایش یافته (۲۳) و دستکاری ژنتیکی این گیرنده‌ها به کاهش حساسیت دارویی به مورفین در موشهای بزرگ آزمایشگاهی منجر شده است (۲۷). از سوی دیگر، تحقیقات نشان داده‌اند که حساسیت به مورفین در ناحیه تگمنتوم شکمی با افزایش فسفوریلاسیون گیرنده‌های گابا-ب و در نتیجه کاهش کارائی آنها همراه است (۳۰) که این امر ناشی از کاهش تون مهاری گابا در این ناحیه است. از مجموع این بحث چنین استنباط می‌شود که در هنگام بروز حساسیت دارویی، کاهش فعالیت گابا (تون مهاری) و افزایش فعالیت گلوتامات (تون تحریکی) در دستگاه عصبی ایجاد می‌شود که در نهایت توانائی فرد را برای کنترل میزان داروی دریافتی کاهش می‌دهد.

در قسمت دوم این تحقیق، تجویز توپیرامات توانست از بروز، کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده توسط مورفین در موشهای حساس به مورفین جلوگیری کند. این اثر هرچند وابسته به دوز بود اما تک‌فازی بوده، تنها باعث کاهش اثرات مورفین گردید. از سوی دیگر، توپیرامات که در حیوانات عادی قادر به القاء ترجیح مکان شرطی شده نبود، در حیوانات حساس به مورفین توانست ترجیح مکانی القاء نماید. این نکته از آن‌رو جالب است که تجویز مزمن توپیرامات به اختلال حافظه در انسان منجر می‌شود (۶). به همین دلیل، به نظر می‌رسد که تفاوت‌های گونه‌ای نیز در عملکرد

این گروه‌ها نیز در روز تست و ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایشات دوزهای مختلف توپیرامات (۲۰، ۸۰ و ۱۲۰ mg/kg) را دریافت کردند. نتایج نشان دادند که تجویز توپیرامات اثر مورفین را در بیان ترجیح مکان شرطی شده در موشهای کوچک آزمایشگاهی نر حساس شده به مورفین به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. آنالیز-واریانس دوطرفه حاکی از اثرات معنی‌دار توپیرامات: [F(۷و۵۶)=۸/۱۲، P< ۰/۰۰۰۱]، اثرات معنی‌دار مورفین: [F(۱و۵۶)=۳/۸، P< ۰/۰۱]، و تعامل معنی‌دار بین اثرات مورفین و توپیرامات: [F(۷و۵۶)=۹/۴، P< ۰/۰۰۰۱] است. آنالیز بعدی با تست توکی حاکی از اثربخشی هر سه دوز توپیرامات در مهار بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موشهای حساس به مورفین است (نمودار ۵).

بحث

تحقیق حاضر، دو نتیجه را در پی داشت. اول این که توپیرامات قادر به مهار کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده در موشهای حساس به مورفین است و دوم این که این اثر به صورت وابسته به دوز اما تک‌فازی است. به این معنی که اثر توپیرامات در دوزهای مختلف فقط به صورت کاهش دیده شد که با توجه به مکانیسم‌های درگیر در پدیده‌های کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده، این امر حکایت از تاثیر توپیرامات بر نواحی مختلف و درگیر کردن مکانیسم‌های مختلف توسط این دارو دارد.

نتایج تحقیق ما در قسمت اول نشان داد که تجویز منقطع مورفین می‌تواند به افزایش پاسخدهی حیوانات به این دارو منجر شود که با القاء ترجیح مکان شرطی شده در اثر تجویز دوز بی‌اثر مورفین در موشهای حساس به این دارو نمایان شد. این نتیجه با نتایج قبلی در این زمینه همخوانی دارد (۲۶، ۲۷). حساسیت دارویی از مهمترین مشکلات مربوط به مصرف اویپوئیدهاست که با بروز ولع در افراد معتاد مشخص می‌شود. این پدیده از عوامل اصلی پاتوفیزیولوژی اعتیاد و عود مصرف محسوب می‌شود و از جمله پدیده‌هایی است که مکانیسم‌های درگیر در آن به خوبی شناخته نشده‌اند (۲۴). با این همه، مسیر دوپامینرژیک مزوکورتیکولیمبیک را در این ارتباط مهمترین مکان در دستگاه عصبی می‌دانند (۲۳).

توپیرامات نقش دارند.

بایستی توجه داشت که حساسیت به مورفین با افزایش تعداد و بهبود عملکرد گیرنده‌های گلوتاماتی AMPA/Kinate در مراکز مهم پاداشی مغز مانند ناحیه نگمتوم شکمی و هسته آکومبانس همراه است (۳۱، ۲۷). از سوی دیگر، به طور همزمان کاهش فعالیت گیرنده‌های گابائریک نیز در هنگام بروز حساسیت به مورفین گزارش شده است (۳۰). به همین دلیل، آگونیست گیرنده‌های گابا-ب و نیز آنالوگ گابا توانسته‌اند حساسیت به مورفین را در مدل‌های حیوانی مهار سازند (۳۳، ۳۴). از سوی دیگر، آگونیست‌های گیرنده‌های گابا-ب توانائی مهار ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین را در موش‌های بزرگ (۳۵) و کوچک آزمایشگاهی (۳۶) و خود-تجویزی هروئین را در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی (۳۷) دارند. همچنین، آنتاگونیست‌های گیرنده‌های گلوتاماتی نیز توانائی مهار حساسیت ناشی از مورفین را دارند (۱۴). در همین زمینه، امروزه از آگونیست‌های گیرنده‌های گابا-ب به عنوان یکی (از داروهای مؤثر در ترک اعتیاد به انواع مختلف داروهای مخدر یاد می‌شود (۳۸، ۱۳). داروی توپیرامات-همچنان که قبلاً گفته شد- هم دارای خاصیت آگونیستی گیرنده‌های گابا-آ و گابا-ب است و هم آنتاگونیست گیرنده‌های AMPA/Kinate گلوتاماتی محسوب می‌شوند (۳۹). بنابراین، توپیرامات احتمالاً با تداخل با هر دو سیستم مهارتی و تحریکی مغز و تحریک و مهار آنها (به ترتیب) سبب کاهش کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در حیوانات حساس به مورفین شده است. امری که به نظر بدیهی می‌رسد اما نکته مهم این است که این اثر در هر دو حالت کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده بروز کرده است. با توجه به این که مکانیسم‌های سلولی و مولکولی متفاوتی برای این دو پدیده در نظر می‌گیرند (۴۰، ۴۱)، به نظر می‌رسد که توپیرامات با تعدیل مکانیسم‌های مختلفی در مغز سر و کار دارد و به همین دلیل، اثرات مشابهی را در پدیده‌های متفاوت از خود نشان می‌دهد. در این حال، گستردگی نورونها و گیرنده‌های گلوتاماتی و گابائریک در دستگاه عصبی (۱۲) از یک سو و روش تجویز دارو در این تحقیق (که به صورت سیستمیک بود) از سوی دیگر، می‌تواند به این منجر شده باشد که مناطق متعددی در

دستگاه عصبی در هنگام تجویز توپیرامات تحت تاثیر قرار گرفته و در نتیجه پاسخ نهائی بصورت کاهش هم کسب و هم بیان ترجیح مکان شرطی شده در این حیوانات بروز کرده است. بنابراین، نقش توپیرامات را در مطالعه حاضر بایستی یک نقش تعدیل‌کنندگی در نظر گرفت. در هر حال نتیجه تحقیق حاضر این است که تجویز توپیرامات می‌تواند از القاء و بروز وابستگی روانی به مورفین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی جلوگیری کند. این مطالعه با توجه به سابقه کاربرد توپیرامات در درمان اعتیاد به نیکوتین (۱۶)، الکل (۱۵، ۳۹)، اکستازی (۲۱)، آمفتامین (۲۰)، کوکائین (۱۹-۱۷، ۳۹) و نیز درمان وابستگی فیزیکی به اویپوئیدها (۲۲)، می‌تواند نقطه شروعی برای مطالعه در مورد کاربرد این دارو در درمان وابستگی روانی به اویپوئیدها در انسان باشد. البته نباید از خاطر برد که این دارو تنها با مهار فعالیت‌های دستگاه عصبی، اثر خود را بروز می‌دهد که ممکن است در طول زمان نسبت به آن تحمل حاصل شود. در هر حال مطالعات انسانی بعدی شاید بتواند راه‌گشای مجوز استفاده یا عدم استفاده از این دارو در درمان اعتیاد روانی به اویپوئیدها باشد.

تقدیر و تشکر. این کار با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) و مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد. محققان بدینوسیله از حمایت مراکز مذکور کمال تشکر را دارند.

References

- Guerrini R, Parmeggiani L. Topiramate and its clinical applications in epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 811-23.
- Glaser TA. Topiramate. *Epilepsia* 1999; 40 [Suppl 5]: S71-S80.
- Jette NJ, Marson AG, Hutton JL. Topiramate add-on for drug resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD001417.
- Sanchez-Del-Rio M, Reuter U, Moskowitz MA. New insights into migraine pathophysiology.

- Curr Opin Neurol 2006; 9: 294-298.
5. Capobianco DJ, Dodick DW. Diagnosis and treatment of cluster headache. *Semin Neurol* 2006; 26: 242-59.
 6. Astrup A, Caterson I, Zelissen P, Guy-Grand B, Carruba M, Levy B, Sun X, Fitchet M. Topiramate: long-term maintenance of weight loss induced by a low-calorie diet in obese subjects. *Obesity Res* 2004; 12: 1658-1669.
 7. Simeone TA, Wilcox KS, White HS. Subunit selectivity of topiramate modulation of heteromeric GABA(A) receptors. *Neuropharmacology* 2006, In Press.
 8. Kim DS, Kwak SE, Kim JE, Won MH, Choi HC, Song HK, Kim YI, Choi SY, Kang TC. The effect of topiramate on GABA(B) receptor, vesicular GABA transporter and paired-pulse inhibition in the gerbil hippocampus. *Neurosci Res* 2005; 53: 413-20.
 9. Gryder DG, Rogawski MA. Selective antagonism of GluR5 Kainate-receptor-mediated synaptic currents by topiramate in rat basolateral amygdala neurons. *The J Neurosci* 2003; 23: 7069-7074.
 11. Taverna S, Sancini G, Mantegazza M, Franceschetti S, Avanzini G. Inhibition of transient and persistent Na⁺ current fractions by the new anticonvulsant topiramate. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 960-968.
 12. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1403-1413.
 13. Cousins MS, Roberts DCS, de Wit H. GABA_B receptor agonists for the treatment of drug addiction: a review of recent findings. *Drug and Alcohol Dependence* 2002; 65: 209-220.
 14. Narita M, Kato H, Miyoshi K, Aoki T, Yajima Y, Suzuki T. Treatment for psychological dependence on morphine: usefulness of inhibiting NMDA receptor and its associated protein kinase in the nucleus accumbens. *Life Sciences* 2005; 77: 2207-2220.
 15. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1677-85.
 16. Sofuoglu M, Poling J, Mouratidis M, Kosten T. Effects of topiramate in combination with intravenous nicotine in overnight abstinent smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 184: 645-51.
 17. Kampman, KM. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2004; 75: 233-240.
 18. Vocci FJ, Elkashef A. Pharmacotherapy and other treatments for cocaine abuse and dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005; 18: 265-70.
 19. Cubells JF. Topiramate for cocaine dependence. *Curr Psychiatry Rep* 2006; 8: 130-1.
 20. Johnson BA, Roache JD, Ait-Daoud N, Wells LT, Wallace CL, Dawes MA, Liu L, Wang XQ. Effects of acute topiramate dosing on methamphetamine-induced subjective mood. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 1: 1-14.
 21. Akhondzadeh S, Hampa AD. Topiramate prevents ecstasy consumption: a case report. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19: 601-2.
 22. Zullino DF, Krenz S, Zimmerman G, Miozzari A, Rajeswaran R, Kolly S, Khazaaal Y. Topiramate in

- opiate withdrawal- comparison with clonidine and with carbamazepine/mianserin. *Subst Abus* 2005; 25: 27-33.
- 23.** Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 2006; 29: 565-98.
- 24.** Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annu Rev Psychology* 2003; 54: 25-53.
- 25.** Sahraei H, Fatemi SM, Pashei-Rad S, Faghih-Monzavi Z, Salimi SH, Kamalinegad M. Effects of Papaver rhoeas extract on the acquisition and expression of morphine-induced conditioned place preference in mice. *J Ethnopharmacol* 2006; 103: 420-424.
- 26.** Sahraei H, Barzegari AA, Shams J, Zarrindast MR, Haeri-Rohani A, Ghoshooni H, Sefehri H, Salimi SH. Theophylline inhibits tolerance and sensitization induced by morphine: a conditioned place preference paradigm study in female mice. *Behavioural Pharmacology*, In Press.
- 27.** Carlezon WAJ, Boundy VA, Haile CN, Lane SB, Kalb RG, Neve RL, Nestler EJ. Sensitization to morphine induced viral-mediated gene transfer, *Science* 1997; 277: 812-814.
- 28.** Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta J-K. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *The J Neurosci* 2005; 25: 10390 - 10402.
- 29.** Kelley AE, Smith-Roe SL, Holhan MR. Response-reinforcement learning is dependent on N-methyl-D-aspartate receptor activation in the nucleus accumbens core. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 12174-12179.
- 30.** Narita M, Shibasaki M, Mizuo K, Suzuki T. Changes in G-protein activity mediated through the stimulation of dopamine and GABAB receptors in the mesolimbic dopaminergic system of morphine-sensitized mice. *Add Biol* 2003; 8: 319-325.
- 31.** Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol Rev* 2001; 81: 299-343.
- 32.** Martin G, Ahmed SH, Blank T, Spiess J, Koob GF, Siggins GR. Chronic morphine treatment alters NMDA receptor-mediated synaptic transmission in the nucleus accumbens. *The J Neurosci* 1999; 19: 9081-9089.
- 33.** Woo SH, Kim HS, Yun JS, Oh KW, Seong YH, Oh SK, Jang CG. Inhibition of baclofen on morphine-induced hyperactivity, tolerance and postsynaptic dopamine receptor supersensitivity. *Pharmacological Research* 2001; 43: 335-340.
- 34.** Leite-Morris KA, Fukudome EY, Shoeb MH, Kaplan GB. GABA_B receptor activation in the ventral tegmental area inhibits the acquisition and expression of opiate-induced motor sensitization. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 667-678.
- 35.** Tsuji M, Nakagawa Y, Ishibashi T, Yoshii T, Takashima T, Shimada M, Suzuki. Activation of ventral tegmental GABA receptors inhibits morphine-induced place preference in rats. *European Journal of Pharmacology* 1996; 313: 169-173.
- 36.** Kaplan GB, Leite-Morris KA, Joshi M, Shoeb MH, Carey RJ. Baclofen inhibits opiate-induced conditioned place preference and associated induction of Fos in cortical and limbic regions. *Brain*

Research 2003; 987: 122–125.

37. Xi XZ, Stein EA. Baclofen inhibits heroin self-administration behaviour and mesolimbic dopamine release. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 1369-1374.

38. Xi ZX, Stein EA. GABAergic mechanisms of opiate reinforcement. *Alcohol and Alcoholism* 2002; 37: 485-494.

39. Johnson BA. Recent advances in the development of treatments for alcohol and cocaine dependence: focus on topiramate and other modulators of GABA or glutamate function. *CNS Drugs* 2005; 19: 873-96.

40. McBride WJ, Murphy JM, Ikemoto S. Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. *Behavioural Brain Research* 1999; 101: 129–152.

41. Tzschentke TM. Measuring reward with the conditioning place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues. *Progress in Neurobiology* 1998; 56: 613-672.