

اثر ماده مخدر شیشه روی رفتارهای مرتبط با اضطراب در رت های نر

حمیرا حاتمی*، سید مهدی بانان خجسته، محبوبه رجب زاده موزیرجی

گروه زیست شناسی جانوری، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۶/۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۰/۱۶

چکیده

زمینه و هدف: مصرف ترکیبات آمفتامینی و به ویژه مصرف سنگین آنها با تخریب حافظه، افسردگی و اضطراب در فضاهای مرتفع همراه است. هدف این مطالعه بررسی اثر ماده مخدر شیشه روی رفتارهای مرتبط با اضطراب در رت های نر بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۲۸ سر موش صحرایی به طور تصادفی به چهار گروه تیمار شده با سرم فیزیولوژی، تیمار شده با کریستال مت ۵ میلی گرم بر کیلو گرم، تیمار شده با کریستال مت ۱۰ میلی گرم بر کیلو گرم و تیمار شده با کریستال مت ۱۵ میلی گرم بر کیلو گرم تقسیم شدند. مدت زمان تزریق کریستال مت ۷ روز بود. عوامل مرتبط با اضطراب در مدل رفتاری ماز مرتفع به علاوه شکل، در روز های اول، چهارم و هفتم بررسی شدند. داده ها با آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: تزریق کریستال مت در هر سه دوز به صورت حاد و مزمن منجر به کاهش اضطراب شد. کریستال مت در دو دوز ۱۰ و ۱۵ میلی گرم بر کیلو گرم در روز اول درصد زمان سپری شده در بازوی باز را افزایش داد ($p < 0.05$). در روز چهارم و هفتم نیز در صد زمان سپری شده در بازوی باز و درصد ورود به بازوی باز در گروه های دریافت کننده کریستال مت نسبت به گروه سرم فیزیولوژی افزایش نشان داد ($p < 0.05$).

نتیجه گیری: کریستال مت قابلیت فعال نمودن مکانیسم های عصبی در کنترل اضطراب را داراست. در واقع کریستال مت به شیوه وابسته به دوز می تواند، با کاهش اضطراب، احتمال انجام کارهای پر خطر را در مصرف کنندگان افزایش دهد.

واژه های کلیدی: اضطراب، کریستال مت، ماز مرتفع

*نویسنده مسئول: دکتر حمیرا حاتمی، تبریز، دانشگاه تبریز، دانشکده علوم طبیعی، گروه زیست شناسی جانوری

Email: homeirahatami@yahoo.com

مقدمه

اضطراب در گزارش‌های و مقالات به چشم می‌خورد. مشخص شده است که مصرف مزمن ترکیبات آفتامینی با سطوح بالای اضطراب در ارتباط است. با بررسی ۵۰۰ مصرف کننده اکستازی یا ۳ و ۴-متیلن دی اکسی مت آفتامین، ثابت شده است که ۱۶ درصد افراد یک اضطراب فوری به دنبال مصرف دهانی دارو تجربه می‌نمایند (۵). با بررسی انجام شده روشن شد که ۱۲ درصد دانشجویان، ۲۴ ساعت پس از مصرف اکستازی از اضطراب، نگرانی یا ترس رنج می‌برند (۶). به طور متناقضی در مطالعه ای که روی ۲۰ داوطلب روانشناس انجام شد، معلوم گردید که ۱۵ درصد افراد کاهش اضطراب و ۲۵ درصد آنها افزایش اضطراب را به دنبال مصرف اکستازی گزارش نمودند (۷). به علاوه گزارش شد که به صورت کلینیکی برخی از افراد بعد از مصرف دو دوز از مت آفتامین اضطراب کمتری احساس می‌نمایند و در یک مقاله مروری، مت آفتامین یک دارو با خواص ضد اضطرابی معرفی شده است (۸).

بیشتر نتیجه‌گیری‌ها در زمینه اثرات ترکیبات آفتامینی روی اضطراب بر پایه مطالعات گذشته می‌باشد. در افراد انسانی ترکیبات آفتامینی به صورت حاد منجر به یک سری تغییرات روانی از جمله سرخوشی، احساس صمیمیت، افزایش تحریک و سایر موارد می‌شود. از طرفی مشخص شده است ترکیبات آفتامینی اثرات حاد و زیان آوری چون افزایش فشارخون و افزایش دمای بدن را به دنبال دارند. با مصرف تکراری یا پس از مصرف تکراری

انواعی از مواد غیر مجاز ظرفیت تعدیل بیان اضطراب را دارند. برخی از این مواد مانند ماری جوانا، آفتامین، کوکائین و کافئین به مواد اضطراب‌زا معروف هستند. برعکس گزارش شده است که اتانول، نیکوتین، دیازپام و فنوباریتون دارای خصوصیات شبه اضطراب‌زدایی هستند و یکی از پاسخ‌های سندرم محرومیت در زمان ترک این مواد، ممکن است ایجاد رفتارهای شبه اضطراب باشد. این یافته‌ها منجر به ایجاد ارتباط بین اختلالات اضطراب و سوء مصرف مواد شده است (۱). کریستال ان متیل، فنیل- پروپان، ۲- آمین که به اختصار کریستال مت نیز نامیده می‌شود جزء گروه آفتامین‌ها است. اسامی خیابانی این ترکیب، کریستال یا سرعت می‌باشد. این ترکیب با تقلید اعمال آدرنالین بدن، سبب افزایش ضربان قلب، فشارخون، افزایش تعداد تنفس و انقباض رگ‌های خونی می‌شود (۲). مشخص شده است این دو ماده محرک صنعتی با تخلیه پایانه‌های دوپامینی و سروتونینی در نواحی مختلف مغز، سبب ایجاد اختلالات شناختی، حرکتی و دوره‌های شدید فراموشی می‌شوند (۳).

علی‌رغم مدارکی که در زمینه سمیت قوی سروتونرژیک برای آفتامین‌ها مطرح بوده است و نیز علی‌رغم محدودیت‌های قانونی در زمینه استفاده از این مواد هنوز هم ترکیبات آفتامینی به عنوان داروی تفریحی عمومی در دهه اخیر مطرح می‌باشند. تناقضاتی در زمینه اثرات ترکیبات آفتامینی روی

در فیزیولوژی مغز و رفتار در بین نژادها مشاهده شده است و چنین تفاوت‌هایی ممکن است پاسخ‌دهی به دارو را تحت تأثیر قرار دهند (۱۸). با توجه به وجود تناقضات در زمینه اثرات اضطراب‌زا یا اضطراب‌زدای ترکیبات آفتامینی (که متأثر از دوز، مدت زمان مصرف و حتی نژادهای مختلف می‌باشد) و نیز عدم گزارش اثرات اضطراب‌زایی و یا اضطراب‌زدایی ماده محرک شیشه یا کریستال مت، در پژوهش حاضر برای اولین بار اثر تزریق درون صفاقی شیشه بر رفتارهای شبه اضطراب در موش‌هایی صحرایی نر بررسی شد.

روش بررسی

در این پژوهش تجربی ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم به طور تصادفی به ۴ گروه مساوی تقسیم شدند. حیوانات محدودیتی در دسترسی به آب و غذا نداشتند و در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری می‌شدند. گروه‌های مورد آزمایش شامل: گروه کنترل و گروه‌های دریافت‌کننده شیشه با دوزهای ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بودند. به منظور دستیابی به میزان پایه پارامترهای اضطراب در گروه کنترل مداخله‌ای انجام نشد. جهت ایجاد وابستگی به شیشه، جانوران به مدت ۷ روز (روزی یک بار) و در ساعت معین، ماده مخدر را به صورت محلول در سرم فیزیولوژی و به شیوه تزریق درون صفاقی دریافت می‌کردند. اصول اخلاقی توصیه شده

سایر نشانه‌های مضر مانند: اضطراب، افسردگی و حالت تهاجمی بروز می‌نمایند (۹ و ۱۰). این نتایج به دلیل خصوصیات نوروتوکسیک معروف ترکیبات آفتامینی به خصوص روی نوروترانسمیتر سروتونین در مغز پیشین بلند مدت تصور می‌شود (۹). ترکیبات آفتامینی آزادکننده فعال سروتونین، دوپامین و نور آدرنالین هستند (۱۱). سروتونین، دوپامین، نور آدرنالین در کنترل عصبی اضطراب مهم می‌باشند (۱۲ و ۱۳). این سه نوروترانسمیتر با همدیگر در میانجی‌گری اعمال شبه اضطراب‌زایی و شبه اضطراب‌زدایی ترکیبات آفتامینی تداخل می‌نمایند و یا نقش بازی می‌کنند. گزارش شده است ترکیبات آفتامینی توانایی ایجاد یک اثر شبه اضطراب‌زایی در دوزهای پایین‌تر و یک اثر اضطراب‌زدایی در دوزهای بالاتر را دارند (۱۴). نشان داده شد که ترکیبات آفتامینی در دوزهای بالا و یا مصرف تکرار شونده، برای نوره‌ها سمی می‌باشند و در واقع این وضعیت به دلیل مخاطره افتادن سیستم‌های سروتونینی مغز پیشین می‌باشد (۱۵). از لحاظ رفتاری به دنبال مصرف ترکیبات مذکور در مدل‌های جانوری، تغییرات بلند مدتی در اضطراب، رفتار اجتماعی، حافظه و یادگیری مشاهده شده است (۱۶).

مقایسه داده‌های مطالعاتی که از نژادهای مختلف رت استفاده نموده‌اند، مدارک غیر مستقیمی را فراهم نمود که اثرات ترکیبات آفتامینی روی اضطراب ممکن است بین نژادهای مختلف با اضطراب بالا یا پایین متفاوت باشد (۱۷). تفاوت‌های سیستمیک

به وسیله انجمن بین المللی درد برای کار بر روی حیوان در این مطالعه مورد ملاحظه قرار گرفت.

متغیرهای مرتبط با اضطراب مانند؛ تعداد دفعات ورود به بازوی باز، مدت زمان ماندن در بازوی باز و میزان فعالیت حرکتی به صورت حاد و مزمن در طی سه روز (روزهای اول، چهارم و هفتم) با ماز به علاوه شکل، مورد سنجش قرار گرفت. تست رفتاری مورد استفاده بر اساس روش پلو و فایل^(۱) (۱۹۸۶) می باشد (۱۹). تست ماز مرتفع به علاوه شکل چوبی دارای دو بازوی باز و دو بازوی بسته است. طول و عرض هر دو بازوی باز و بسته به ترتیب ۵۰ و ۱۰ سانتی متر است. محل اتصال دو بازو فضایی مربع شکل به اندازه ۱۰×۱۰ سانتی متر می باشد. این مجموعه بر روی پایه ای به ارتفاع ۵۰ سانتی متر از سطح زمین قرار دارد. اثر تزریق داخل صفاقی شیشه بر عوامل مرتبط با اضطراب به کمک این ماز ارزیابی شد. در تمام آزمایش های انجام شده، رت ها در ابتدای آزمایش در قسمت مربع شکل و رو به بازوی باز قرار داده می شدند. موش ها به مدت ۵ دقیقه اجازه داشتند تا در بازوهای باز و بسته حرکت کنند. در این مدت تعداد دفعات ورود به بازوی باز، تعداد دفعات ورود به بازوی بسته و زمان سپری شده در هر کدام از بازوها ثبت گردید. در صد زمان سپری شده در بازوی باز و در صد ورود به بازوی باز به عنوان عوامل استاندارد ارزیابی اضطراب بر اساس فرمول مربوطه محاسبه شدند (۲۱).

داده های جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS^(۲) و آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه^(۳) تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها

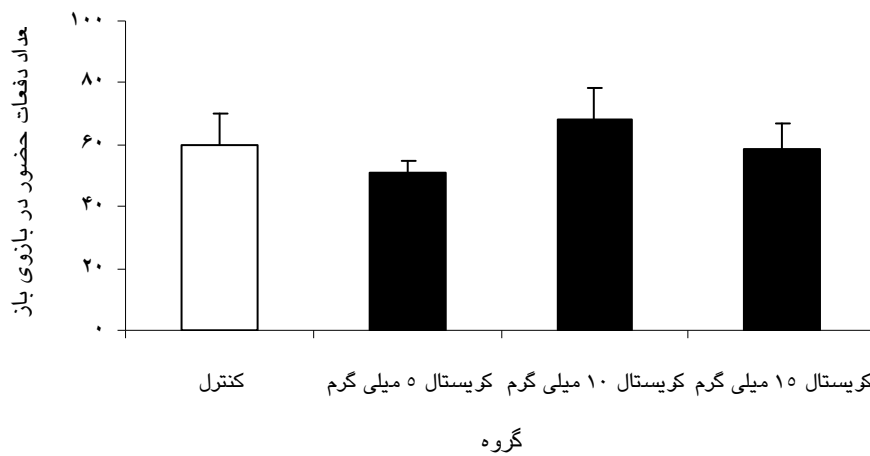
بر اساس نتایج حاصله، تزریق کریستال مت در هر سه دوز و در روز اول تغییر معنی داری در تعداد دفعات ورود به بازوی باز ایجاد نکرد ($p > 0.05$)، (نمودار ۱). در آزمایش دوم تأثیر درون صفاقی کریستال مت بر مدت زمان ماندن در بازوی باز در روز اول مورد سنجش قرار گرفت. بر این اساس اختلاف معنی داری به ترتیب بین گروه کنترل و گروه های دریافت کننده کریستال مت ۱۰ و ۱۵ میلی گرم وجود داشت ($p < 0.05$) (نمودار ۲). تأثیر تزریق درون صفاقی کریستال مت بر تعداد دفعات ورود به بازوی باز در روز چهارم نشان داد اختلاف معنی داری بین گروه کنترل و گروه دریافت کننده کریستال مت ۵ میلی گرم وجود داشت ($p < 0.05$) (نمودار ۳). تأثیر کریستال مت بر مدت زمان ماندن در بازوی باز در روز چهارم نشان داد، بین گروه کنترل و گروه دریافت کننده کریستال مت ۵ میلی گرم اختلاف معنی داری وجود داشت ($p < 0.05$) (نمودار ۴).

نتایج حاصله نشان داد که کریستال مت بر مدت زمان ماندن در بازوی باز در روز هفتم اختلاف

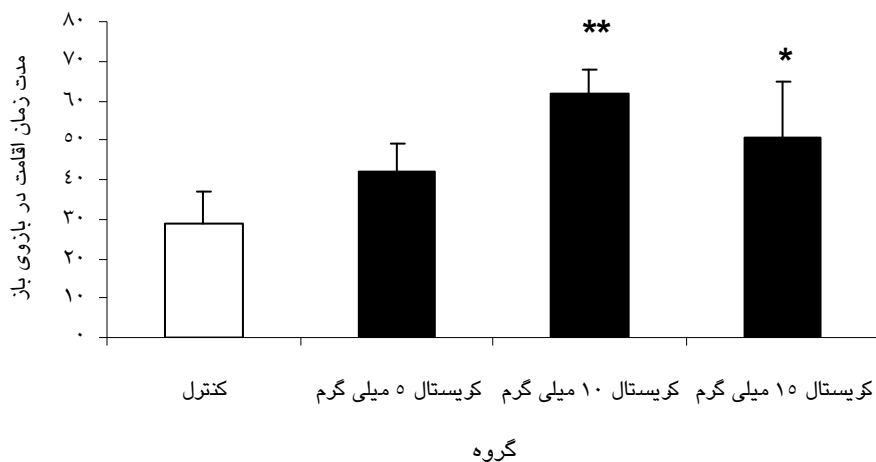
1- Pellow & File
2- Statistical Package for Social Sciences
3-One Way ANOVA

تجربی مشاهده نشد ($p > 0.05$)، در حالی که میزان فعالیت حرکتی در گروه‌های دریافت کننده کریستال مت ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم نسبت به گروه کنترل در روزهای چهارم و هفتم کاهش معنی‌داری داشت ($p < 0.05$) (جدول ۱).

معنی‌داری بین گروه کنترل و گروه دریافت کننده کریستال مت ۱۵ میلی‌گرم را باعث می‌شود ($p < 0.01$). از نظر میزان فعالیت حرکتی و به عبارتی میزان تأثیر تزریق درون صفاقی کریستال مت بر تعداد دفعات ورود به بازوی باز و بسته دستگاه ماز در روز اول، اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل و گروه‌های

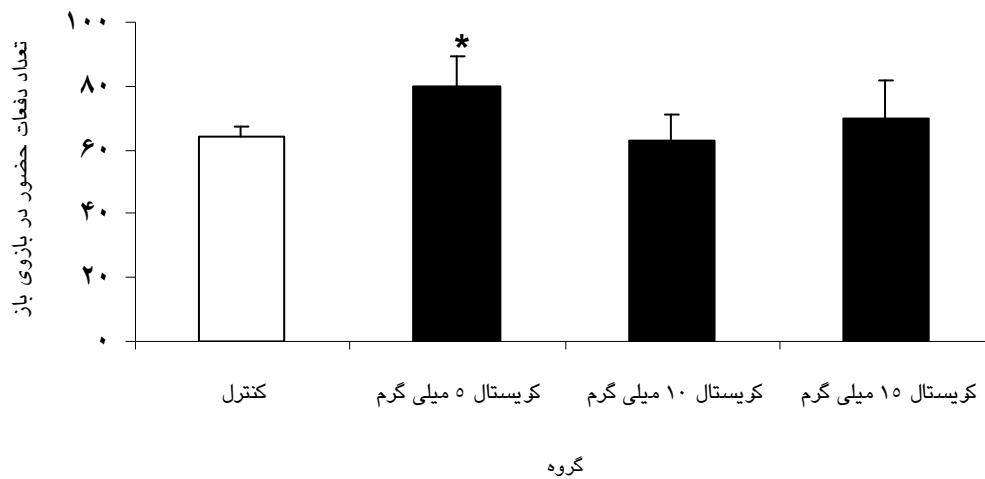


نمودار ۱: مقایسه تأثیر تزریق درون صفاقی کریستال مت بر تعداد دفعات ورود به بازوی باز دستگاه ماز به علاوه شکل در روز اول تزریق



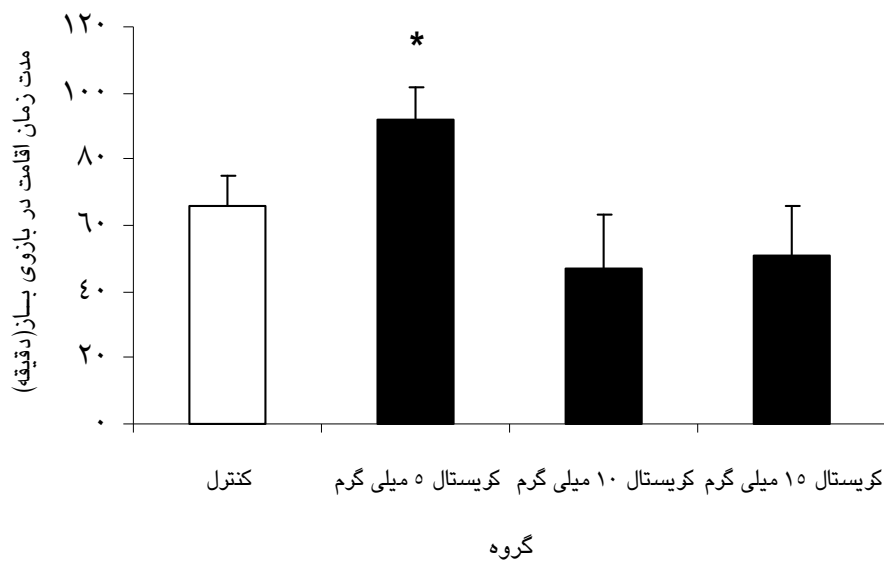
نمودار ۲: مقایسه تأثیر تزریق درون صفاقی کریستال مت بر مدت زمان ماندن در بازوی باز دستگاه ماز به علاوه شکل، در روز اول تزریق

* اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل ($p < 0.05$).



نمودار ۳: مقایسه تأثیر تزریق درون صفاقی کریستال مت بر تعداد دفعات ورود به بازوی باز دستگاه ماز به علاوه شکل، در روز چهارم

*اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل ($p < 0.05$).



نمودار ۴: مقایسه تأثیر تزریق درون صفاقی کریستال مت بر مدت زمان ماندن در بازوی باز دستگاه ماز به علاوه شکل در روز چهارم

*اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل ($p < 0.05$).

جدول ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار متغیرهای تعداد دفعات حضور در بازوی باز، مدت زمان اقامت در بازوی باز و میزان فعالیت حرکتی در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	متغیر	تعداد دفعات حضور در بازوی باز (روز ۷)	مدت زمان اقامت در بازوی باز (روز ۷)	میزان فعالیت حرکتی در روز اول	میزان فعالیت حرکتی در روز چهارم	میزان فعالیت حرکتی در روز هفتم
کنترل		۵۳/۳۲±۳/۳۳	۳۳/۱۲±۴/۹۸	۳/۲±۱/۲	۴/۲۵±۰/۳۷	۵±۰/۵۷
کریستال ۵ میلی گرم		۴۸±۲	۲۱/۹۹±۴/۶۶	۴/۳۳±۰/۶۶	۱/۸±۰/۵۸	۳/۶±۱/۶
کریستال ۱۰ میلی گرم		۶۶/۶۶±۶/۶۶	۵۱/۱۰±۶/۳۷	۲/۵±۰/۶۷	۱/۸۳±۰/۵۵*	۱/۶±۰/۲
کریستال ۱۵ میلی گرم		۱۰۰±۰/۱*	۱۰۰±۰/۱*	۲/۱۶±۰/۴	۱/۶±۰/۲۴	۱±۰/۱

* اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل ($p < 0.05$)

بحث

اکثر مطالعات پیش‌کلینیکی اثرات شبه

اضطراب‌زای دوزهای پایین آمفتامین را نشان داده‌اند (۲۲). برعکس اثرات شبه اضطراب‌زدایی D - آمفتامین در رت‌ها نیز نشان داده شده است (۲۳)، که با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد. از طرفی در مطالعه دیگری هیچ اثری از D - آمفتامین بر روی رفتارهای شبه اضطراب در موش‌ها مشاهده نشد (۷). با این حال مطالعات کمی نتایج رفتاری شبه اضطراب ناشی از اثرات سمی آمفتامین را در جانوران آزمایشگاهی بررسی نموده‌اند.

با استفاده از تکنیک‌های هسیتوفلورسنت، تخریب نورون‌ها در پایانه‌های دوپامینژیک استریاتال به دنبال ارایه مکرر آمفتامین مورد توجه قرار گرفته است (۲۴). یکی از اثرات حاد آمفتامین و ترکیبات شبه آمفتامین افزایش درجه حرارت بدن می‌باشد (۲۵). مشخص شده است هیپرترمی با آسیب عصبی و تخریب نورون‌ها همراه می‌باشد (۲۶). تجربیات فارماکولوژی رفتاری پیشنهاد می‌کنند، آنتاگونیست‌های سروتونین ($5-HT_2$) و دوپامین (D_2) که برای درمان اسکیزوفرنی مفید هستند، در عین حال می‌توانند برخی از اثرات رفتاری آمفتامین را نیز

تست ماز مرتفع بر اساس اجتناب ذاتی جوندگان از ارتفاع و فضاهای باز می‌باشد. بنابر این موش‌ها وقتی در ماز مرتفع قرار می‌گیرند، بیشترین زمان خود را در بازوهای بسته می‌گذرانند تا بازوهای باز (۲۰). هدف این مطالعه بررسی اثر ماده مخدر شیشه روی رفتارهای مرتبط با اضطراب در رت‌های نر بود.

نتایج این تحقیق نشان داد که در مجموع، کریستال مت سبب افزایش معنی‌دار در مدت زمان ماندن و تعداد دفعات حضور حیوان در بازوهای باز ماز می‌شود که این نتایج پیشنهاد کننده اثر این ماده در کاهش اضطراب است. از طرفی میزان فعالیت حرکتی در دو دوز ۱۰ و ۱۵ میلی گرم، در روزهای چهارم و هفتم کاهش نشان داد، ولی در روز اول تغییری در میزان فعالیت حرکتی با هر سه دوز کریستال مت مشاهده نشد. ترکیب اصلی شیشه، کریستال مت می‌باشد. مشخص شده است که تزریق حاد و مزمن مت آمفتامین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سبب نقصان‌های شناختی بلند مدت می‌شود (۲۱).

نتیجه‌گیری

شیشه به عنوان یک ماده محرک روان گردان با تأثیر بر سیستم‌های نوروترانسمیتری مختلف در سیستم عصبی مرکزی و به ویژه سیستم‌های دوپامینرژیک و سروتونرژیک سبب به هم خوردن نظم طبیعی و هوموستازی این سیستم‌ها گشته و اثرات خود را به صورت اختلالات اضطراب، نگرانی بیش از حد، حالت‌های عصبی و بد خلقی در بیماران وابسته به شیشه نشان می‌دهد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد زیست‌شناسی جانوری مصوب دانشگاه تبریز بود.

تخفیف بخشند (۲۷). مطالعات جانوری قبلی نیز نشان داده است که مکانیسم دوپامینرژیک در تغییر اضطراب ایجاد شده به وسیله آمفتامین نقش دارد و افزایش در انتقال دوپامینرژیک ممکن است مسئول اثر اضطراب زایی آمفتامین باشد (۲۲). به علاوه گزارش‌های قبلی نشان داده است که کاهش عملکرد سروتونین منجر به اثر اضطراب‌زدایی آشکار در جوندگان می‌شود (۲۸). به طور خلاصه، اثرات روانی ترکیبات آمفتامینی، به طور وسیعی وابسته به آزادسازی سروتونین است، در حالی که اثرات ادراکی شبه توهم این دارو به دلیل تحریک گیرنده‌های 5-HT₂ می‌باشد (۲۹). در مصرف‌کنندگان ترکیبات آمفتامینی مانند اکستازی، سطوح بالای اضطراب گزارش شده است (۳۰). از طرفی بیشتر مطالعات موجود در افراد انسانی، اثرات اضطراب‌زا و هراس ناگهانی را در مصرف‌کنندگان انسانی گزارش نموده‌اند (۳۱). یافته‌های تجربی اخیر بیان‌کننده این است که تیمار حاد با این ترکیبات آمفتامینی ممکن است اثرات اضطراب‌زا و اضطراب‌زدا را بسته به موقعیت تست یا محدوده دوز به کار رفته القاء نماید (۳۲ و ۳۳).

جامعه مورد بررسی در این مطالعه، رت‌های معتاد به شیشه بودند که از محدودیت‌های این مطالعه است. پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی ارتباط سوء مصرف شیشه و اختلالات اضطراب در مدت زمان طولانی‌تر و روی افراد معتاد مورد بررسی قرار گرفته و مقایسه لازم انجام شود.

REFERENCES

1. Ferraz-de-Paula V, Stankevicius D, Ribeiro A, Pinheiro ML, Rodrigues-Costa EC, Florio JC, Lapachinske SF, et al. Differential behavioral outcomes of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA-ecstasy) in anxiety-like responses in mice. *Braz J Med Biol Res* 2011; 44(5): 428-37.
2. Parrott AC, Milani RM, Parmar R, Turner JD. Recreational ecstasy/MDMA and other drug users from the UK and Italy: psychiatric symptoms and psychobiological problems. *Psychopharmacology* 2001; 159: 77-82.
3. Jun-ichi I, Kaori Y, Taro A, Yoshimi M, Yoshio G. Differential effects of methamphetamine and cocaine on behavior and extracellular levels of dopamine and 3, 4-dihydroxyphenylalanine in the nucleus accumbens of conscious rats. *European Journal of Pharmacology* 2006; 549: 84-90.
4. Schifano F. Chronic atypical psychosis associated with MDMA (ecstasy) abuse. *Lancet* 1991; 338: 1335.
5. Ferreira PS, Nogueira TB, Costa VM, Branco PS, Ferreira LM, Fernandes E, et al. Neurotoxicity of "ecstasy" and its metabolites in human dopaminergic differentiated SH-SY5Y cells. *Toxicol Lett* 2012; 216 (2-3): 159-70.
6. Peroutka SJ. Recreational use of MDMA. In: Peroutka, S. J, and route of administration among amphetamine users in Sydney, Australia. *Ecstasy The Clinical, Pharmacological and Neurotoxicological Addiction* 1996; 91: 81-7.
7. Liester MB, Grob CS, Bravo GL, Walsh RN. Phenomenology and sequelae of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine use. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180: 345-52.
8. Martinez CM, Neudörffer A, LARGERON M. A convenient biomimetic synthesis of optically active putative neurotoxic metabolites of MDMA (ecstasy) from R-(-)- and S-(+)-N-methyl- α -methyl-dopamine precursors. *Org Biomol Chem* 2012; 10(18): 3739-48.
9. Morgan JM. Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology* 2000; 152: 230-48.
10. Vollenweider FX, Gamma A, Liechti MA, Huber T. Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA (Ecstasy) in MDMA-naïve healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19: 241-51.
11. Fitzgerald JL, Reid JJ. Interactions of methylenedioxymethamphetamine with monoamine transmitter release mechanisms in rat brain slices. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol* 1993; 347: 313-23.
12. Andrews N, File SE, Fernandes C, Gonzalez LE, Barnes NM. Evidence that the median raphe nucleus-dorsal hippocampal pathway mediates diazepam withdrawal-induced anxiety. *Psychopharmacology (Berlin)* 1997; 130: 228-34.
13. Simon P, Panissaud C, Costentin J. Anxiogenic-like effects induced by stimulation of dopamine receptors. *Pharmacol Bio-chem Behav* 1993; 45: 685-90.
14. Lin HQ, Jackson DM, Atrens DM, Christie MJ, McGreggor IS. Serotonergic modulation of 3,4-methylene-dioxymethamphetamine (MDMA)-elicited reduction of response rate but not rewarding threshold in accumbal self-stimulation. *Brain Res* 1997; 744: 351-7.
15. Seiden LS, Lew R, Malberg JE. Neurotoxicity of methamphetamine and methylene dioxy methamphetamine. *Neurotoxic Res* 2002; 3: 101-16.
16. Mehan AO, O'Shea E, Elliott JM, Colado MI, Green AR. A neurotoxic dose of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; Ecstasy) to rats results in a long term defect in thermoregulation. *Psychopharmacology* 2001; 155: 413-8.
17. Green AR, Mc Gregor IS. On the anxiogenic and anxiolytic nature of long-term cerebral 5-HT depletion following MDMA. *Psychopharmacology* 2002; 162: 448-50.
18. Thiel CM, Müller CP, Huston JP, Schwarting RKW. High versus low reactivity to a novel environment: behavioral, pharmacological and neurochemical assessment. *Neuroscience* 1999; 93: 243-51.
19. Pellow S, File SE. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 24(3): 525-9.
20. Lister RG. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology (Berlin)* 1987; 92: 180-5.
21. Nordahl TE, Salo R, Leamon M. Neuropsychological effects of chronic metamphetamine use on neurotransmitters and cognition. A review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 317-25.
22. Cancela LM, Basso AM, Martijena ID, Capriles NR, Molina VA. A dopaminergic mechanism is involved in the 'anxiogenic-like' response induced by chronic amphetamine treatment: a behavioral and neurochemical study. *Brain Res* 2001; 909: 179-86.

23. Dawson GR, Crawford SP, Collinson N, Iversen SD, Tricklebank MD. Evidence that the anxiolytic-like effects of chlordiazepoxide on the elevated plus maze are confounded by increases in locomotor activity. *Psychopharmacology* 1995; 118: 316–23.
24. Ellison G, Eison MS, Huberman HS, Daniel F. Long-term changes in dopaminergic innervation of caudate nucleus after continuous amphetamine administration. *Science* 1978; 201: 276–8.
25. Gyarmati Z, Timar J, Furst Z. Behavioral consequences of methamphetamine-induced neurotoxicity in rats. *Neurobiology* 2001; 9: 37–9.
26. Bowyer JF, Davies DL, Schmued L, Broening HW, Newport GD, Slikker W, et al. Further studies of the role of hyperthermia in methamphetamine neurotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 1571–80.
27. Rush CR, Stoops WW, Hays LR, Glaser PEA, Hays LS. Risperidone attenuates the discriminative-stimulus effects of d-amphetamine in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 195–204.
28. Tye NC, Iversen SD, Green AR. The effects of benzodiazepines and serotonergic manipulations on punished responding. *Neuropharmacology* 1979; 18: 689–95.
29. Liechti ME, Vollenweider FX. Which neuroreceptors mediate the Subjective effects of MDMA in humans? A summary of mechanistic studies. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 589–98.
30. Gamma A, Frei E, Lehmann D, Pascual-Marqui RD, Hell D, Vollenweider FX. Mood state and brain electric activity in ecstasy users. *Neuro Report* 2000; 11: 157–62.
31. Windhaber J, Maierhofer D, Dantendorfer K. Panic disorder induced by large doses of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine resolved by paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 95–6.
32. Morley KC, Mc Gregor IS. 4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) increases social interaction in rats. *Eur J Pharmacol* 2000; 408: 41–9.
33. Lin HQ, Burden PM, Christie MJ, Johnston GA. The anxiogenic-like and anxiolytic-like effects of MDMA on mice in the elevated plus-maze: a comparison with amphetamine. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 62: 403–8.

The effect of Crystal Meth on Anxiety Related Behavior in Male Rats

Hatami H*, Banan Khojasteh SM, Rajabzade Mozirajy M

Department of Biology, University of Tabriz, Tabriz, Iran

Received: 29 Aug 2012 Accepted: 6 Jan 2012

Abstract

Background & aim: Consumption of methamphetamine compounds, especially with heavy usage, is associated with memory impairment and depression in the elevated spaces. The aim of this study was to alleviate the effect of crystal meth on Anxiety-related behaviors in male rat.

Methods: In the present study, twenty-eight rats were randomly divided into four groups: treated with saline, with crystal meth dosages of 5, 10 and 15 mg/ kg respectively. Crystal meth injection duration was seven days. Factors associated with anxiety in the elevated plus maze model were evaluated at the first, fourth and seventh day. Data were analyzed by one-way ANOVA.

Results: The injections of crystal meth in three days lead to the decrease of chronic and acute anxiety. Crystal Meth in two doses of 10 and 15 mg kg per day increased the percentage of time spent in the open arm ($p < 0.05$). In days 4 and 7, the percentage of time spent in open arms and percentage of open arm and entry percentages of the group receiving crystal meth in comparison to saline group showed a significant increase ($p < 0.05$).

Conclusion: The results suggested that crystal meth possess capability to activating neural mechanisms in the control of anxiety. In fact, crystal meth in a dose- dependent usage can increase the probability of high risk behavior in users by anxiety reduction.

Key words: Anxiety, Crystal Meth, Elevated Maze

*Corresponding Author: Hatami H, Department of Biology, Faculty of Science, University of Tabriz, Tabriz, Iran

Email: homeirahatami@yahoo.com