● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال دوم ، شمارهٔ ۳ پی‌درپی (۷) ، صفحه ۷ الی ۱۱ ، تابستان ۱۳۷۹

اثر لیتیم کلراید بر روی حافظه و رفتار در موش صحرائی

دکتر اردشیر ارضی [۱] ، دکتر مجید مستوفی [۲]
۱- دانشیار گروه فارماکولوژی،دانشگاه علوم پزشکی اهواز ۲- دکتر داروساز

سابقه و هدف: داروهای مورد مصرف در اختلالات خلقی معمولاً برای مدت زمان نسبتاً طولانی بکار می‌روند. لذا آگاه بودن از آثار ناخواسته آنها بخصوص آثار روانی و بالاخص اثر آنها بر روی حافظه و رفتار از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در مطالعه حاضر سعی بر آن شد که اثر لیتیم به عنوان یک داروی مؤثر در پیشگیری از بیماری مانیا - دپرسیو و درمان کننده مانیا بر روی حافظه و رفتار مورد بررسی قرارگیرد.

مواد و روشها: در این مطالعه تجربی، از موش‌های صحرائی نر با محدوده وزنی ۱۵۰-۱۲۰ گرم استفاده شد. موشها به دو گروه ۵۰ تائی تقسیم شده و طی مراحلی اثر لیتیم بر روی حافظه و رفتار آنها، مورد مطالعه قرار گرفت. در این مطالعه از T-maz استفاده شد. آزمایش طی یک دوره سه روزه انجام شد که روز اول به عنوان مرحله اکتشاف، روز دوم به عنوان مرحله یادگیری و روز سوم به عنوان مرحله ضبط محسوب گشت. در این مطالعه دو اثر بررسی شد: ۱) تعیین جهت ورود موشها به هر یک از بازوهای ماز T شکل در مرحله ضبط حافظه در مقایسه با جهتی که در مرحله یادگیری فراگرفته بودند. ۲) اندازه‌گیری زمان لازم جهت رسیدن موشهای تحت آزمایش به جعبه هدف در مقایسه با موشهای گروه کنترل. نهایتاً داده‌ها با هم مقایسه شدند.

یافته‌ها: نتایج حاصل از این مطالعه پس از تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که موشهای تحت آزمایش در مقایسه با گروه کنترل، دچار اشکال در انتخاب جعبه هدف شدند. همچنین زمان لازم جهت رسیدن به جعبه هدف برای گروه تحت آزمایش در مقایسه با گروه کنترل بیشتر بود.

نتیجه گیری: با توجه به یافته‌ها می‌توان گفت که لیتیم کلراید دارای اثر منفی بر روی حافظه و رفتار موشهای صحرائی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: *لیتیم کلراید، حافظه، رفتار، موش صحرائی .*

مقدمه

سازمان پیچیده و در عین حال ظریف مغز، این سیستم حیاتی را مستعد هر گونه آسیب ناشی از محرک‌های فیزیکی و شیمیایی نموده است. لذا کوچکترین تغییر در ساختمان و واسطه‌های شیمیایی یک ناحیه از مغز می‌تواند در عملکرد آن بنحو چشمگیری اثر بگذارد. به همین دلیل در بیماریهای خلقی مانند جنون، اضطراب افسردگی و مانیا و همچنین در بیماریهای سایکوسوماتیک و در تمام بیماریهای مغزی و نخاعی، می‌توان نشانه‌ای از تغییر در میزان واسطه‌های شیمیایی و یا آسیب‌های نرونی را مشاهده نمود(۱). در میان پدیده‌های مختلف مغز، حافظه و رفتار همواره در معرض تغییرات ناشی از عوامل محیطی بوده که بعضی از این عوامل اثرات مثبت و بعضی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.3.1.7]

اثرات منفی بر حافظه و رفتار می‌گذارند. لیتیم از عناصر طبیعی و سبک‌ترین فلز قلیائی است. این عنصر یک کاتیون یک ظرفیتی است که به صورت املاح کربنات و سیترات جهت مصرف خوراکی در دسترس می‌باشد (۱). این ترکیب به راحتی از طریق دستگاه گوارش جذب شده و فاقد پروتئین باندینگ بوده و ابتدا در مایع خارج سلولی منتشر و با ادامه درمان وارد سلول شده و سپس در حجم کل آب بدن انتشار می‌یابد. انتشار این دارو در اعضائی چون ماده سفید مغز، استخوانها و غده تیروئید بیشتر از دیگر اعضاء می‌باشد(۱).

لیتیم کلراید در قرن نوزدهم جهت درمان هیپرتیروئیدیسم و ملح بروماید آن جهت درمان صرع مورد استفاده قرار می‌گرفت. در سال ۱۹۴۰ لیتیم کلراید به عنوان جانشین در رژیم غذائی کم‌نمک بیماران مبتلا به نارسائی قلبی استفاده شد که متأسفانه سمیت آن موجب مرگ بعضی از بیماران گشت. در سال ۱۹۴۹ اثر لیتیم در درمان مانیا به اثبات رسید. لیتیم داروی انتخابی در درمان شیدائی - افسردگی Manic-Depressive می‌باشد(۲).

از آنجائیکه کاربرد این دارو ممکن است برای مدت طولانی ادامه داشته باشد، لذا ضروریست که از عوارض ناخواسته داروئی آن اطلاع دقیقی در دسترس باشد تا بتوان از ظهور آنها جلوگیری کرده و یا پس از ظهور، بنحو شایسته‌ای در جهت رفع آنها کوشید. در حال حاضر محققین بسیاری در سراسر دنیا روی آثار مرکزی لیتیم بخصوص اثر آن بر روی حافظه مطالعه می‌نمایند(۳).

در مطالعه حاضر نیز سعی بر آن شد که به موازات تحقیقات دیگر، اثر لیتیم بر حافظه و رفتار مورد مطالعه قرار گیرد.

مواد و روشها

در این مطالعه تجربی از موش‌های صحرائی نر از گونه N-MARI در محدوده وزنی ۱۵۰-۱۲۰ گرم استفاده شد. موشها در دمای ۲±۲۳ درجه سانتیگراد و در وضعیت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در حالی که از غذای فشرده و آب لوله کشی شهر استفاده می‌نمودند، نگهداری شدند. حیوانات یک ساعت قبل از آزمایش از اطاق حیوانات به آزمایشگاه منتقل شده تا با این محیط آشنایی پیدا کنند. لازم به یادآوریست که موشها یک روز قبل از آزمایش تحت رژیم گرسنگی قرار گرفتند. روز اول و دوم به محض تمام شدن آزمایش، فقط به مدت ۳۰ دقیقه به غذا دسترسی پیدا نمودند، اما قبل از مطالعه و در طول آزمایش همواره به مقدار کافی آب دسترسی داشتند.

موشها پس از توزین و علامت‌گذاری به دو گروه تحت آزمایش و کنترل تقسیم شدند و اثر لیتیم بر روی حافظه و رفتار حیوان در طی سه روز به صورت ذیل بررسی گردید:

روز اول (مرحله اکتشاف) :

موش صحرائی در موقعیت شروع دستگاه ماز T شکل قرار گرفت و اجازه داده شد که به مدت ۵ دقیقه آزادانه محیط را مورد جستجو قرار دهد. در این مرحله یادداشت شد که هر موش برای اولین بار بر طبق عادت وارد کدام یک از بازوهای ماز گردید.

روز دوم (مرحله یادگیری) :

الف) غذای حیوان در جعبه هدف در بازوی مقابل بازوئی که روز اول حیوان برای اولین بار وارد آن شده‌بود جای داده شد و بازوی دیگر ماز بسته شد. پس از قراردادن موش در جعبه اجازه داده شد وارد بازوئی که ظرف غذا در آن قرار دارد، شود و ۳۰ ثانیه از غذا استفاده کند.

ب) ۵ دقیقه بعد از مرحله (الف) بازوی فاقد غذا باز نگهداشته، و بازوی حاوی غذا بسته شد. موش در جعبه هدف قرار گرفت و اجازه داده شد که وارد بازوی ماز شده و مدت ۳۰ ثانیه در جعبه هدف بدون غذا باقی بماند.

ج) ۵ دقیقه پس از مرحله (ب)، مرحله (الف) دوباره تکرار شده و بلافاصله موش تحت تزریق زیرجلدی لیتیم کلراید (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) قرار گرفته و از ماز خارج شد. باید یادآور شد که موشهای گروه کنترل سرم فیزیولوژی دریافت نمودند.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.3.1.7]

روز سوم (مرحله ضبط در حافظه) :

۲۴ ساعت بعد از مرحله یادگیری، دو بازوی ماز باز نگهداشته شد و غذا از جعبه هدف خارج شد. موش در جعبه شروع ماز قرارگرفت و اجازه داده شد که به طرف جعبه‌های هدف حرکت کند. در این مرحله دو عامل مورد مطالعه قرار گرفت: ۱) بازوئی که موش وارد آن شد. ۲) زمان لازم جهت رسیدن موش به جعبه هدف.

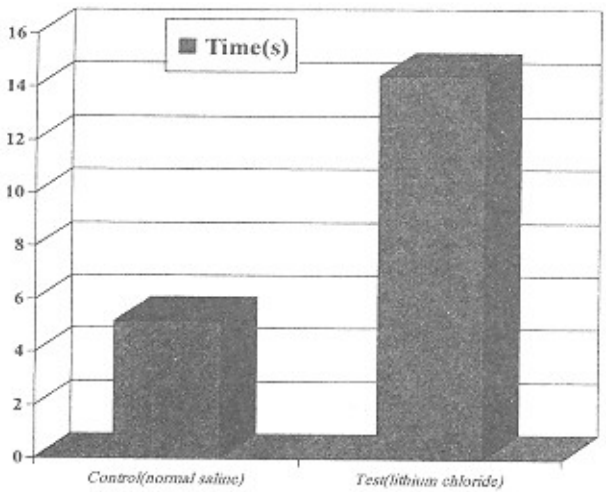
یافته‌ها

با استفاده از آزمون آماری T-Test متوسط زمان صرف شده جهت رسیدن به جعبه هدف در گروه تحت آزمایش و کنترل مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج حاصل نشان داد که گروه تحت آزمایش (دریافت کننده لیتیم) ۹/۲ ثانیه نسبت به گروه کنترل (دریافت کننده سرم فیزیولوژی) جهت رسیدن به جعبه هدف بیشتر وقت صرف نمودند ($p<0/01$) (نمودار ۱). همچنین در رابطه با انتخاب جعبه هدف، موشهای تحت آزمایش ۸۶ درصد دچار اشتباه شدند، درحالیکه موشهای کنترل ۱۶ درصد دچار خطا در انتخاب گشتند ($p<0/01$) (نمودار ۲).

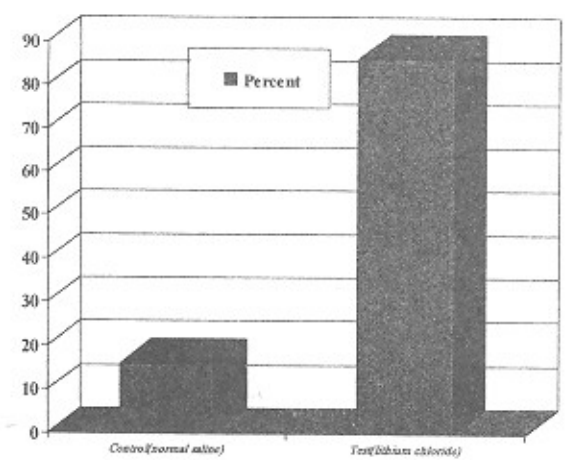
بحث

یادگیری توسط انسان و حیوان نیاز به عملکرد صحیح حافظه دارد. اگر ما آنچه را که تجربه کرده‌ایم به یاد نمی‌آوردیم هیچگاه قادر به یادگیری نبوده و زندگی ما خلاصه می‌شد در کسب یک سری تجارب زودگذر که با هم ارتباط زیادی نداشتند.

یکی از مسائل پیچیده در رابطه با تفکر، حافظه و یادگیری، عدم اطلاع دقیق از مکانیسمهای عصبی آنها است. جالب توجه است که حتی انهدام قسمت عمده‌ای از قشر مغز موجب از بین رفتن اعمال شناختی نمی‌شود. اما بی‌تردید میزان آگاهی فرد را از محیط کاهش می‌دهد. باید توجه داشت که ایجاد اختلال در هر یک از سه مرحله رمزگردانی، ذخیره سازی و بازیابی حافظه موجب اشکال



نمودار ۱. مقایسه زمان لازم جهت رسیدن موشهای صحرایی به جعبه هدف در گروه دریافت کننده لیتیم و گروه کنترل



نمودار ۲. مقایسه موشهای صحرایی دریافت کننده لیتیم با گروه کنترل در پیدا کرد ن جعبه هدف

در حافظه و نهایتاً اختلال در یادگیری می‌گردد.

باید یادآور شد که سیستمهای مختلفی چون کلینرژیک، آدرنرژیک، دوپامینرژیک و سروتونرژیک در روند حافظه نقش دارند. مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که داروی فایزوستیگمین و آگونیست‌های رسپتورهای موسکارینیک موجب تقویت یادگیری اجتنابی غیرفعال می‌شوند(۴). شواهد بسیاری بر این مسئله دلالت دارند که

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.3.1.7]

آنتاگونیستهای کلینرژیک حافظه را در حیوان و انسان مختل می‌سازند. تخریب سیستم کلینرژیک قاعده پیشانی مغز در بیماری آلزایمر، دلالت بر ادعای فوق دارد (۵). Drachman و Leavit نخستین محققینی بودند که نشان دادند، اسکوپولامین منجر به اختلال حافظه در افراد جوان سالم می‌گردد که این عارضه شبیه به بیماری آلزایمر می‌باشد(۶).

مطالعات انجام شده نشان می‌دهند که کاتکولامینها موجب تسهیل فراخوانی حافظه می‌گردند(۷). تجویز لیزورایدِ، آگونیست دوپامین موجب تسهیل فراخوانی حافظه در موشها شده که جهت ایجاد فراموشی به آنها آنیسومایسین (Anisomycine) تزریق شده بود(۸). بر طبق بررسیهای صورت گرفته، تجویز نوراپی‌نفرین اندکی پس از آموزش موش، اختلال در یادگیری ناشی از کاربرد دی‌اتیل‌دی‌تیوکاربامات (مهار کننده آنزیم دوپامین بتاهیدروکسیلاز) را کاهش می‌دهد(۹). مطالعات نشان داده‌اند که کاهش خفیف در میزان نوراپی‌نفرین قشر پیشانی مغز در میمونها موجب اختلال در یادگیری شده که شبیه به حالتی است که در میمونهای مسن پیش می‌آید. داروهای مقلد نورآدرنالین وضعیت حافظه را در موشهای مسن بهبود می‌بخشند(۱۰). تحقیقات نشان داده‌اند که افزایش فعالیت نوراپی‌نفرین توجه انتخابی را در حیوان افزایش می‌دهد (۱۱). همچنین مشاهده شد که افزایش نوراپی‌نفرین موجب افزایش یادگیری و تسهیل حافظه می‌گردد(۱۲). کاهش نوراپی‌نفرین در ناحیه نئوکورتکس میمونها موجب اختلال در یادگیری شبیه به حالتی که در سالمندی ایجاد می‌گردند، می‌شود. کلونیدین از طریق تحریک گیرنده‌های سیستم آدرنرژیک، باعث بهبود اختلال حافظه ناشی از سالمندی می‌گردند(۱۳). همچنین مشخص شده که داروهای افزایش‌دهنده آزادسازی نوراپی‌نفرین موجب بهبود عملکرد حافظه در موشهای سالمند می‌گردند.

بررسیها نشان داده‌اند که سروتونین در حافظه کوتاه مدت زالو نقش دارد. همچنین مطالعات رفتاری بیانگر این واقعیت می‌باشند که سروتونین از طریق تغییر سنتز پروتئین و یا فسفوریلاسیون پروتئین مغز، در حافظه درازمدت دخالت می‌نماید(۱۴). تجویز عصاره جفت انسان موجب افزایش میزان سروتونین و کاهش مقدار منوآمین اکسیداز شده و نهایتاً موجب تسهیل یادگیری در افرادی که مشکل یادگیری دارند، می‌گردد(۱۵). تحقیقاتی که درسال‌های اخیر انجام شده، نشان می‌دهد که افزایش سروتونین و سایر مونوآمینها موجب افزایش یادگیری و تسهیل حافظه در افراد سالمند می‌گردد(۱۲).

طبق مطالعات انجام شده در رابطه با چگونگی اثر لیتیم کلراید بر روی رفتار و روند یادگیری در مدل‌های حیوانی، می‌توان چنین استنتاج نمود که لیتیم کلراید موجب تضعیف حافظه و یادگیری در طی آزمون رفتار اکتسابی می‌گردد. مطالعات محققین در رابطه با مکانیسم اثر لیتیم بر روی مراکزی که در فرآیند حافظه و یادگیری دخالت دارند، هنوز در حد تئوری و پیشنهادات می‌باشد. مکانیسمهای پیشنهادی برای اثر لیتیم عبارتند از تسهیل در تخریب کاتکولامینهای پیش‌سیناپسی، ممانعت از آزادسازی نورترانسمیتر در محل سیناپس و همچنین کاهش حساسیت غشاء پس‌سیناپسی و تغییر غلظت پیامبر ثانویه ، اینوزیتول تری فسفات (IP3) می‌گردد(۱۶و۱۷).

در مطالعات اخیر کاربرد لیتیم موجب اختلال در حافظه شد، به طوری که اکثر قریب به اتفاق حیوانات در آزمون ماز T شکل قادر به پیداکردن جعبه هدف مورد نظر نشده و همچنین جهت رسیدن به جعبه هدف زمان طولانی‌تری را در مقایسه با گروه کنترل صرف نمودند. نتایج بدست آمده در این تحقیق در راستای مطالعات سایر محققین در نقاط مختلف دنیا بوده و همچنین همسو با مکانیسم اثر لیتیم و نقش نورترانسمیترها بر روی حافظه می‌باشد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.3.1.7]

References

1. Hardman JG, Goodman Gilman A, Limbird LE. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 9th edition. Mc Graw-Hill Companies, Inc. New york. 1996; 446-449.

۲. اتکینسون رل، اتکینسون رس، هیلگارد ار، زمینه روانشناسی، ترجمه دکتر محمدتقی براهنی و همکاران، انتشارات رشد، ۱۳۶۹.

3. Smith CM, Reynard AM. Essentials of pharmacology . W.B. Saunders company. New York. 1995; 466-467.

4. Haddad W. Poisoning and drug overdose in clinical pharmacology of psychotherpeutic drug. 1990; 659-660.

۵. مهتدی ن، فیزیولوژی روانی، انتشارات دانشگاه ابوریحان بیرونی، ۱۳۶۰؛ ۳۵۸-۳۵۱.

6. Drachman DA, Leavit J. Human memory and cholinergic system, A relation to goning . Arch Neurology 1974; 30:113-121.

7. Sara SJ. Haloperidol facilitates memory retrieval in rat. Psychopharmacology 1989; 89: 307-310.

8. Quatermain D, et al. Role of lisuride and other dopamine agonist in memory retrieval process . Revan press NewYork 1983; 192-197.

9. Meligeni and Me Gaugh. Norepinephrine attenuation of amnesia produced by diethyl dithio carbamate. Brain Research 1978; 155-164.

10. Katal JW. Biological psychology . Wadsworth publishing company. Belmont, California. 1988; 366-368.

11. Sara SJ. Noradrenergic modulation of selective attention, Its role in memory retrieval. Ann.ny Scand Science 1985; 444: 178-193.

12. Cai JG, Ren GR, jiang GR. Clinical and experimental studies of jianyioral liquid in improving learning and memory of the aged. Suzhou institute of TCM. 1994; 14: 203-206.

۱۳. دیلمیوکالات ج، روانشناسی فیزیولوژیک، ترجمه بیابانگرد، ا وهمکاران، انتشارات دانشگاه شاهد، ۱۳۷۴؛ ۶۶۳-۶۶۱.

14. Garcia GM, et al. Repetative treatment with serotonin modifies protein synthesis and protein phosphorylation in the central nervous system of hirudo medicinalis. Physiol and Biochem 1995; 16: 1251-1254.

15. Benejee KK, et al. Effects of human placental extract on brain monoamines and monoamine oxidase activity in rat. Pharmaceutical Technology 1995; 176: 17-24.

16. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology , 7th edition , Appelton and lange, California. 1998 ; 476-479.

17. Harvey RA, Champe PC. Lippincott illustrated reviews pharmacology . J.B. Lippincott company. philadelphia New York London Hagestown. 1992; 125.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.3.1.7]