مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره چهاردهم، شمارهٔ ۶، آبان ۱۳۹۱، صفحه ۹۰-۸۴

بررسی اثر میان مدت MDMA (اکستازی) بر اضطراب در موش سفید آزمایشگاهی بزرگ نر با استفاده از تست Plus Maze

مهرداد جهانشاهی(PhD)[1*]، امسه گل نیک محضر(MSc)[1]، معصومه خسروی[2]، فخرالسادات سیدحسینی[2]

۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی گلستان
۲- دانشگاه علوم پزشکی گلستان

دریافت: ۹۰/۱۰/۲۶، اصلاح: ۹۱/۲/۱۳، پذیرش: ۹۱/۴/۱۴

خلاصه

سابقه و هدف: مصرف حاد اکستازی (Methylendioxymetamphetamine, MDMA) اثرات وابسته به دوز بر رفتارهای مرتبط با اضطراب ایجاد می کند. دوز بالای MDMA در کوتاه مدت اثر ضد اضطرابی داشته و دوزهای کمتر MDMA رفتار شبه اضطراب را در تست ماز بعلاوه ای شکل افزایش می دهد. این مطالعه به منظور بررسی اثر دوزهای پایین MDMA در میان مدت (۷ روز) بر اضطراب در موش صحرائی نر انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه تجربی بر روی ۲۸ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به وزن تقریبی ۲۰±۲۰۰ گرم انجام شد. حیوانات بطور تصادفی به ۴ گروه ۷ تایی تقسیم شدند و گروه های آزمایشی برای یک هفته MDMA با دوزهای مختلف (۵ mg/kg، ۲/۵، ۱/۲۵) و گروه شم، سالین (۱ml/kg) بصورت درون صفاقی دریافت نمودند. سنجش اضطراب یک روز قبل از تزریق و۳۰ دقیقه بعد از آخرین تزریق بوسیله ماز بعلاوه ای شکل مرتفع انجام گرفت.

یافته ها: تزریق MDMA درصد زمان ماندن در بازوی باز را بطور قابل توجهی افزایش داد که بیشترین میزان آن در گروه آزمایشی دریافت کننده دوز ۵ mg/kg با میانگین ۳۳/۳۳۷±۲۹/۷۷ مشاهده شد. درصد ورود به بازوی باز با افزایش دوز MDMA افزایش یافت که تفاوت بین گروه آزمایشی دریافت کننده دوز ۲/۵ mg/kg و گروه سالین از لحاظ آماری معنی دار بود (p<۰/۰۵). با افزایش دوز MDMA شاخص خالص فعالیت حرکتی کاهش یافت، MDMA سبب کاهش تاخیر در ورود به بازوی باز گردید. گروه آزمایشی دریافت کننده دوز ۲/۵ mg/kg رتها تاخیر کمتری در ورود به بازوی باز نسبت به بقیه گروه های آزمایشی با میانگین ۱۱۴/۱۸۸±۷۰/۸۳ نشان دادند.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که دوزهای پایین MDMA در میان مدت (۷ روز متوالی) می تواند برخی شاخص های اضطراب (ترس از ارتفاع) در رتها را کاهش دهد.

واژه های کلیدی: اکستازی، اضطراب، ماز بعلاوه ای شکل مرتفع، موش بزرگ آزمایشگاهی.

مقدمه

اضطراب هسته اصلی و مرکزی اختلالات نوروتیک و یک احساس منتشر بسیار ناخوشایند و اغلب مبهم همراه با دلواپسی است که به فرم یک علامت هشدار دهنده، خبر از خطری قریب الوقوع می دهد و موجود زنده را برای مقابله آماده می سازد (۱). اضطراب یکی از شایع ترین اختلالات روانی است که تعداد زیادی از افراد جوامع مختلف را مبتلا می سازد. این حالات ذهنی که همه ما بارها تجربه کرده ایم با علائم جسمی و بدنی مانند فشردگی قفسه سینه، احساس تنگی و فشردگی در گلو، اشکال در تنفس، طپش قلب، گیجی، آشفتگی روانی و عرق کردن همراه است (۲). Methylendioxymetamphetamine-۴.۳ (MDMA) یکی از مشتقات آمفتامینی است که هم به عنوان محرک و هم به عنوان داروی توهم زا مورد مصرف قرار می گیرد (۴و۳). این دارو اولین بار بوسیله MERCK در سال ۱۹۱۲ میلادی ساخته شد (۵). امروزه MDMA با نام اکستازی شناخته شده و اثرات انرژی زایی، ترس، عشق و خود برتر بینی کاذب، افزایش حساسیت به رنگها، تغییر درک واقعی از زمان و ارتقای حس خوشحالی بیش از حد را به دنبال دارد (۵و۳). MDMA سبب القای هیپرترمی، افزایش ضربان قلب، فعال سازی محور هیپوتالامو- هیپوفیز- آدرنال می شود و همچنین تغییرات ایمونولوژیک را القاء می کند (۹-۶). مطالعات اخیر نشان می دهند که مصرف کنندگان طولانی مدت MDMA امکان دارد از نقایص شناختی (۱۲-۱۰) و برخی پیامدهای روانی مثل اضطراب و افسردگی رنج ببرند (۱۳و۱۲و۱۰). اثرات رفتاری ضد اضطراب و شبه اضطراب زایی MDMA بطور وسیع در حیوانات به وسیله مدلهای گوناگون سنجش اضطراب مطالعه شده است (۱۵و۱۴).

▣ این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۲۸۲۵ دانشگاه علوم پزشکی گلستان می باشد.

* مسئول مقاله:
گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، تلفن: ۰۱۷۱-۴۴۲۰۵۱۵
E- mail: mejahanshahi@ yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.11.7]

این نتایج متناقض به تست رفتاری، دوز، جنسیت و تاخیر پس از مصرف دارو بستگی دارد (۱۶و۱۴). اگرچه MDMA زمانیکه به انسان در آزمایشگاه داده می شود اضطراب را کاهش می دهد، MDMA ممکن است سبب افزایش اضطراب نیز شود (۱۸و۱۷و۱۳). یافته های آزمایشگاهی اخیر اثبات نموده اند که مصرف حاد این دارو امکان دارد هر دو اثرات اضطراب زایی و ضد اضطراب را برانگیزد که به وضعیت تست یا محدوده دوزی که به کار رفته، بستگی دارد (۱۵). رژیم غذایی نوروتوکسیک MDMA منجر به رفتارهای غیرطبیعی گوناگون شامل نقص حافظه کاری، افزایش اضطراب و رفتار شبه افسردگی بالا در رتها می شود (۲۲-۱۹).

در حیوانات، مصرف حاد MDMA اثرات وابسته به دوز بر رفتارهای مرتبط با اضطراب ایجاد می کند (۲۳). همه دوزهای پایین تا متوسط (<۱۰mg/kg) در تست ماز بعلاوه ای شکل مرتفع، رفتار ترس مانند در رتها را افزایش می دهند، اما دوزهای بسیار بالا (≥۱۵ mg/kg) کاهش ترس را در رتها و موش ها تسهیل می کنند (۲۴). اثرات وابسته به دوز MDMA قبلاً در چند نمونه تست مشاهده شد (۲۶و۲۵و۱۵) که شامل اثرات اضطراب زایی با دوز های پایین تر و اثرات ضد اضطراب با دوزهای بالاتر می باشد (۲۷).

از آنجائیکه مطالعات قبلی نتایج متفاوتی را در زمینه اثرات اکستازی بیان کرده اند که شاید ناشی از زمان مصرف دارو و یا نمونه آزمایشگاهی باشد و بعبارت دیگر دوزهای متفاوت MDMA (دوز کم و یا زیاد) بسته به مصرف حاد و یا مزمن اثرات اضطراب زایی و یا ضد اضطراب دارند، در این تحقیق اثرات دوزهای پایین MDMA در میان مدت (۷ روز) بر اضطراب موش های صحرائی با استفاده از تست ماز بعلاوه ای شکل مرتفع، مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روشها

در این مطالعه تجربی از ۲۸ موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار هشت تا ده هفته ای به وزن تقریبی ۲۰±۲۰۰ گرم که از انستیتو پاستور ایران تهیه شد، استفاده گردید. در طول آزمایش آب و غذای کافی در اختیار رت ها قرار گرفت و دمای حیوانخانه بین ۳ ± ۲۲ درجه سانتیگراد متغیر بود. آزمایشات رفتاری پس از یک هفته تطابق موش ها با محیط حیوانخانه، انجام شد. موش ها در ۴ گروه ۷ تایی قرار داده شدند.

از ماز بعلاوه ای شکل مرتفع (elevated plus-maze) برای سنجش اضطراب استفاده شد که از جنس چوب و دارای ۴ بازو به شکل بعلاوه (+) است. ابعاد بازوها۱۰×۵۰ سانتی متر می باشد که در دو طرف و انتهای بازوی بسته دیوارهایی به بلندی ۴۰ سانتی متر قرار گرفته است. چهار بازو به یک بخش مرکزی با ابعاد ۱۰ ×۱۰ سانتی متر منتهی می شود. ماز توسط پایه هایی در ارتفاع ۵۰ سانتی متر از سطح زمین قرار گرفته است. نور مناسب بوسیله نور قرمز که در ارتفاع ۱۲۰ سانتی متری از مرکز ماز قرار داشت، تامین شد. در این روش حیوان درون بخش مرکزی و رو به یک بازوی باز قرار گرفت، بطوریکه فرد محقق در پشت سر حیوان قرار داشت. مدت زمان انجام این تست رفتاری ۵ دقیقه بود و در این مدت حیوان آزادانه در قسمت های مختلف ماز حرکت می کرد، تعداد دفعاتی که حیوان به بازوی باز وارد شد، تعداد دفعاتی که حیوان به بازوی بسته وارد شد، مدت زمانی که حیوان در بازوی باز ماند، مدت زمانی که حیوان در بازوی بسته ماند، تاخیر ورود به بازوی باز به روش مشاهده اندازه گیری شد. منظور از تاخیر ورود به بازوی باز، مدت زمانی که حیوان در مرکز ماز گذاشته می شد تا اولین ورود آن به بازوی باز می باشد. منظور از ورود به بازوی باز یا بسته قرار گرفتن هر چهار پای حیوان در بازوی مورد نظر بوده و مدت زمان ماندن در هر بازو نیز بر همین اساس محاسبه شد.

برای هر حیوان درصد ورود به بازوی باز، درصد زمان ماندن در بازوی باز (۲۳)، شاخص خالص فعالیت حرکتی (۲۸) به طریق زیر محاسبه شد:

$$\text{درصد ورود به بازوی باز} = \frac{\text{تعداد ورود به بازوی باز}}{\text{تعداد ورود به بازوی باز + تعداد ورود به بازوی بسته}} \times ۱۰۰$$

$$\text{درصد زمان در بازوی باز} = \frac{\text{مدت زمان ماندن در بازوی باز}}{۳۰۰} \times ۱۰۰$$

تعداد کل ورود به بازوهای باز و بسته = شاخص خالص فعالیت حرکتی

داروی مورد استفاده در این تحقیق MDMA (سیگما، آلمان) بود که بلافاصله قبل از آزمایش در سرم فیزیولوژیک ۰/۹ درصد حل شد. دوزهای استفاده شده در این تحقیق بر اساس مطالعات Morley و همکاران انتخاب شد (۱۵). گروه اول سالین (۱ml/kg) و ۳ گروه دیگر MDMA با دوزهای ۱/۲۵، ۲/۵ و ۵ میلی گرم بر کیلوگرم بصورت تزریق درون صفاقی دریافت نمودند. سالین و MDMA به مدت ۷ روز (۲۹) و روزی یک بار به موش ها تزریق شد. تست اضطراب برای همه موش ها یک روز قبل از تزریق دارو و ۳۰ دقیقه بعد از آخرین تزریق دارو انجام شد (۳۰). درصد ورود به بازوی باز و درصد زمان ماندن در بازوی باز به عنوان معیار رفتار اضطرابی محاسبه شد (۲۳). شاخص خالص فعالیت حرکتی و تاخیر ورود به بازوی باز نیز بطور همزمان ثبت گردید. نمره هر گروه به صورت(Mean ± S.E.M) ثبت گردید.

نرمال بودن توزیع داده ها در ۴ گروه بوسیله آزمون Shapiro-Wilk Testتست شد. داده های مربوط به متغیر تاخیر ورود به بازوی باز نرمال نبود که برای این منظور از آزمون معادل ناپارامتری کروسکال والیس استفاده شد. داده های دیگر نرمال بودند که به منظور تعیین وجود اختلاف معنی دار بین گروه های آزمایش، از روش تحلیل واریانس یکطرفه (ANOVA) و آزمون مکمل LSD استفاده گردید و $p<۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

سنجش اضطراب یک روز قبل از تزریق MDMA و سالین: میانگین و انحراف معیار درصد زمان ماندن در بازوی باز، درصد ورود به بازوی باز، شاخص خالص فعالیت حرکتی و تاخیر ورود به بازوی باز در گروه های سالین و آزمایشی یک روز قبل از تزریق دارو در جدول ۱ آمده است. نتایج نشان داد که تزریق دوزهای مختلف MDMA به مدت یک هفته درصد زمان ماندن در بازوی باز را در همه گروه های آزمایشی نسبت به گروه سالین افزایش داد (جدول ۲). آزمون مکمل LSD نیز نشان داد که افزایش درصد زمان ماندن در بازوی باز در گروه آزمایشی دریافت کننده MDMA با دوز ۵ mg/kg معنی دار است ($p<۰/۰۵$). MDMA درصد ورود به بازوی باز را در همه گروه های آزمایشی نسبت به گروه

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.11.7]

سالین افزایش داد. همچنین آزمون مکمل LSD نشان داد که تفاوت بین گروه آزمایشی دریافت کننده MDMA با دوز ۲/۵ mg/kg و گروه سالین از لحاظ آماری معنی دار است (p<۰/۰۵) (جدول ۲). هر چند بطور کلی MDMA شاخص خالص فعالیت حرکتی را در همه گروههای آزمایشی نسبت به گروه سالین افزایش داد اما با افزایش دوز MDMA این شاخص کاهش یافت. آزمون مکمل LSD نیز نشان داد که تفاوت بین گروه سالین و گروه های آزمایشی دریافت کننده MDMA با دوز ۱/۲۵ mg/kg و ۲/۵ mg/kg از لحاظ آماری معنی دار است (p<۰/۰۵). همچنین این آزمون نشان داد که بین گروه های آزمایشی دریافت کننده MDMA با دوز ۱/۲۵ mg/kg و ۵ mg/kg از لحاظ آماری تفاوت معنی داری وجود دارد (p<۰/۰۵) (جدول ۲).

تاخیر ورود به بازوی باز در همه گروه های آزمایشی نسبت به گروه سالین کاهش یافت. در گروه آزمایشی دریافت کننده MDMA با دوز ۲/۵ mg/kg، رتها تاخیر کمتری در ورود به بازوی باز نسبت به بقیه گروه های آزمایشی نشان دادند.

جدول ۱. سنجش اضطراب یک روز قبل از تزریق سالین و MDMA در گروه های سالین و آزمایشی

گروه ها	درصد زمان ماندن در بازوی باز Mean±SD	درصد ورود به بازوی باز Mean±SD	شاخص خالص فعالیت حرکتی Mean±SD	تاخیر ورود به بازوی باز Mean±SD
شم (سالین)	۸/۶۶±۴/۵۱	۳۲/۵۸±۹/۹۹	۹/۶۶±۲/۹۴	۱۴/۶۶±۱۰/۵۰
MDMA (1.25 mg/kg)	۱۲/۴۹±۸/۴۹	۲۸/۴۴±۱۲/۳۸	۱۲/۵۰±۲/۵۸	۳۸/۱۶±۴۲/۳۸
MDMA (2.5 mg/kg)	۱۰/۴۴±۴/۶۱	۳۷/۳۶±۹/۵۲	۹/۱۶±۲/۳۱	۱۱/۱۶±۹/۴۶
MDMA (5 mg/kg)	۱۲/۷۱±۸/۹۰	۳۶/۷۶±۱۴/۳۷	۸/۸۳±۳/۸۶	۲/۱۵±۱/۹۵

سنجش اضطراب ۳۰ دقیقه پس از تزریق MDMA و سالین:

جدول ۲. سنجش اضطراب ۳۰ دقیقه پس از تزریق سالین و MDMA در گروه های سالین و آزمایشی

گروه ها	درصد زمان ماندن در بازوی باز Mean±SD	درصد ورود به بازوی باز Mean±SD	شاخص خالص فعالیت حرکتی Mean±SD	تاخیر ورود به بازوی باز Mean±SD
شم (سالین)	۱/۸۵±۲/۶۸	۹/۴۴±۱۰/۴۱	۵/۰۰±۲/۸۲	۱۶۲/۶۷±۱۵۰/۵۶
MDMA (1.25 mg/kg)	۲۰/۶۶±۲۸/۸۴	۲۳/۰۹±۳۰/۳۷	۱۸/۳۳±۹/۰۷	۱۳۲/۰۰±۱۳۷/۱۰
MDMA (2.5 mg/kg)	۱۹/۷۷±۱۱/۲۲	۴۸/۲۹±۲۳/۳۷	۱۵/۵۰±۶/۴۱	۷۰/۸۳±۱۱۴/۱۸
MDMA (5 mg/kg)	۲۹/۷۷±۳۳/۳۳	۳۳/۷۱±۲۹/۹۹	۸/۶۶±۸/۱۶	۱۰۲/۱۷±۱۵۳/۲۴

بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق MDMA با دوزهای ۵ mg/kg و ۲/۵، ۱/۲۵ بصورت میان مدت و برای ۷ روز متوالی به رتها، درصد ورود به بازوی باز و درصد زمان ماندن در بازوی باز را در گروه های آزمایشی نسبت به گروه سالین افزایش می دهد که این نتیجه از اثر ضد اضطرابی این دارو حمایت می کند. بعبارت دیگر ترس و اضطراب ناشی از ارتفاع در رت ها پس از مصرف میان مدت اکستازی کاهش می یابد. شاید این پدیده با مواردی از جوانانی که پس از مصرف این دارو از ارتفاع سقوط کرده اند، مطابقت داشته باشد که البته می تواند تبعات جبران ناپذیری داشته باشد.

مطالعه Morley و همکاران نشان داد زمانیکه MDMA با دوزهای مشابه مطالعه ما یک بار به رتها تزریق شد، سبب کاهش درصد زمان ماندن در بازوی باز گردیده است، بعبارتی مصرف حاد MDMA با دوزهای پایین اثر اضطراب زایی دارد (۱۵). بنظر می رسد این تفاوت در اثر MDMA بر اضطراب به مدت زمان تزریق این دارو به رتها بستگی دارد. مطالعه Bhattacharya و همکاران نشان داد که مصرف حاد MDMA با دوزهای ۱۰-۵ mg/kg در رت، تعداد ورود به بازوی باز و مدت زمان حضور در بازوی باز را کاهش می دهد، به عبارتی MDMA اثر اضطراب زایی دارد (۳۱). اما Ferraz-de-Paula و همکارانش نشان دادند که تزریق MDMA با دوز ۱۰ mg/kg باعث افزایش تعداد ورود به بازوی باز و نیز افزایش مدت زمان حضور در بازوی باز شد، یعنی MDMA رفتار ضد اضطرابی را القاء نموده است (۳۲).

مطالعات Curran و همکارانش نشان داد که دوز پایین (۷/۵ mg/kg) MDMA منجر به اثرات اضطراب زایی شد از طرف دیگر دوز بالاتر (۱۵mg/kg) منجر به اثرات ضد اضطرابی شده است (۳۰). Gurtman و همکارانش که اثرات رفتاری طولانی مدت MDMA را با تزریق دوز mg/kg ۵ به رتها در ۲ روز متوالی (هر یک ساعت یکبار، برای ۴ ساعت) بررسی نمودند، ۹

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.11.7]

هفته پس از تزریق MDMA رتها افزایش اضطراب نسبت به گروه کنترل نشان دادند (۲۵). در صورتیکه یافته های ما نشان داد، تزریق MDMA با دوز ۵mg/kg بمدت ۷ روز متوالی زمانیکه ۳۰ دقیقه بعد از آخرین تزریق سنجش اضطراب صورت گرفت، سبب کاهش اضطراب گردید.

در مطالعه Navarro و همکارانش تزریق حاد MDMA با دوز ۸ mg/kg مدت زمان حضور در بازوی باز را کاهش داد، یعنی MDMA در این دوز فعالیت اضطراب زایی دارد. تزریق MDMA با دوزهای ۸ mg/kg و۱ بصورت subchronic (برای ۵ روز متوالی) کاهش قابل توجهی در مدت زمان حضور در بازوی باز را نشان داد. این نتایج نشان داد که اثر اضطراب زایی که بعد از مصرف حاد یافت شد نه فقط حفظ شده بلکه بعد از مصرف subchronic نیز بیشتر مشخص شده است. تزریق دوز بالاتر MDMA (۱۵mg/kg) بصورت subchronic افزایش معنی داری در مدت زمان حضور در بازوی باز را نشان داد که از فعالیت ضد اضطرابی آن حمایت می کند (۳۳). در صورتیکه یافته های ما نشان داد که تزریق MDMA با دوزهای ۵ و ۲/۵ و ۱/۲۵ mg/kg برای ۷ روز متوالی اثر ضد اضطرابی دارد. یافته های این مطالعه نشان داد که تاخیر ورود به بازوی باز در همه گروه های آزمایشی نسبت به گروه سالین کاهش یافت و در گروه آزمایشی دوز ۲/۵mg/kg رتها تاخیر کمتری در ورود به بازوی باز نسبت به بقیه گروه های آزمایشی نشان دادند. نتایج مطالعه Curran و همکارانش نشان داد که تزریق MDMA با دوز ۷/۵mg/kg، تاخیر ورود به بازوی باز نسبت به گروه سالین افزایش یافته است (۳۰).

Morley و همکاران دریافتند که یک بار تزریق MDMA با دوزهای ۵mg/kg، ۲/۵ و ۱/۲۵ میانگین کل تعداد ورود به بازوها را با افزایش دوز MDMA بطور معنی داری کاهش داده است (۱۵). همان طور که یافته های ما نشان داد، زمانی که همین دوزهای MDMA بمدت ۷ روز متوالی به رتها تزریق شد، شاخص خالص فعالیت حرکتی با افزایش دوز MDMA کاهش یافت که این کاهش در گروه آزمایشی دوز ۵mg/kg کمتر از سایر گروه های آزمایشی بود. همچنین مطالعات برخی محققان نشان داد که تزریق MDMA با دوز ۷/۵mg/kg فعالیت در هر دو بازو را در مقایسه با گروه سالین در رتها افزایش داده است (۳۰). در مطالعه ای دیگر تعداد کل ورود به بازوها با تزریق دوز ۵mg/kg این دارو در ۲ روز متوالی به رتها در مقایسه با گروه سالین تفاوتی نشان نداده است (۲۵). نتایج دیگر مطالعات نشان می دهد که تزریق MDMA با دوز ۱۰mg/kg تعداد کل ورود به بازوها را در موش ها نسبت به گروه کنترل کاهش می دهد (۳۲).

در کل نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق دوزهای پایین اکستازی بصورت میان مدت (۷ روز متوالی) می تواند سبب کاهش اضطراب (ترس از ارتفاع) در رتها شود. بعبارت دیگر ترس و اضطراب ناشی از ارتفاع در رت ها پس از مصرف میان مدت اکستازی کاهش می یابد. این پدیده می تواند تبعات جبران ناپذیری در مصرف کنندگان اکستازی داشته باشد. بعنوان مثال جوانانی که پس از مصرف این دارو از ارتفاع سقوط کرده اند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان به دلیل حمایت مادی و معنوی، تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.11.7]

Effect of Medium-Term Injection of MDMA on the Anxiety of Male Rat with plus Maze Test

M. Jahanshahi (PhD) [1*], E.G. Nikmahzar (MSc) [1], M. Khosravi [2], F. Seid Hosseini [2]

1. Neuroscience Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran
2. Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

J Babol Univ Med Sci; 14(6); Nov 2012; pp: 84-90
Received: Jan 16th 2012, Revised: May 2nd 2012, Accepted: Jul 4th 2012.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Acute administration of Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is produced dose-dependent effects on anxiety-related behaviors. High doses of MDMA have anxiolytic effects and low doses of MDMA increases anxiety-like behavior in the elevated plus maze test. The aim of this study was to evaluate the sub-chronic (7 days) effects of low doses of MDMA on anxiety in the male rat.

METHODS: In the present experimental study, 28 male Wistar rats were used with approximate weight 20 ± 200 g. Animals were randomly divided into 4 groups, 7 rats were used in each group and experimental groups for a week received different doses of MDMA (1.25, 2.5, 5 mg/kg) and sham group (1 ml/kg), received saline peritoneally. Anxiety one day before injection and 30 minutes after the last injection was performed by the elevated plus maze.

FINDINGS: Injection of MDMA significantly increased open arm time percentage that the highest observed in the experimental group received a dose of 5 mg/kg with mean 29.77±33.337. With increasing dose of MDMA increased open arm entry percentage that the difference between experimental group received a dose of 2.5 mg/kg and saline group was statistically significant ($p<0.05$). MDMA decreased pure index of locomotor activity. MDMA decreased open arm latency that the experimental group received a dose of 2.5 mg/kg less delay in entering the open arm compared to the other experimental groups, averaging 70.83±114.188 showed.

CONCLUSION: Low doses of MDMA in sub-chronic (7 day) period can reduce some indices of anxiety in the rats.

KEY WORDS: *Methylenedioxymethamphetamine, Anxiety, Elevated plus maze, Rat.*

[*] **Corresponding Author;**
Address: Neuroscience Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran
Tel: +98 171 4420515
E-mail: mejahanshahi@ yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.11.7]

References

1. Kaplan HI, Sadock BJ, Sadock S. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000; pp: 520-30.
2. Bueno CH, Zangrossi H Jr, Viana MB. The inactivation of the basolateral nucleus of the rat amygdala has an anxiolytic effect in the elevated T-maze and light/dark transition tests. Braz J Med Biol Res 2005;38(11):1697-701.
3. Kindlundh-Högberg AM, Svenningsson P, Schiöth HB. Quantitative mapping shows that serotonin rather than dopamine receptor mRNA expressions are affected after repeated intermittent administration of MDMA in rat brain. Neuropharmacology 2006;51(4):838-47.
4. Salzmann J, Canestrelli C, Noble F, Marie-Claire C. Analysis of transcriptional responses in the mouse dorsal striatum following acute 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy): identification of extracellular signal-regulated kinase-controlled genes. Neuroscience 2006;137(2):473-82.
5. Gudelsky GA, Yamamoto BK. Actions of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on cerebral dopaminergic, serotonergic and cholinergic neurons. Pharmacol Biochem Behav 2008;90(2):198-207.
6. Paula VF, Ribeiro A, Pinheiro ML, et al. Methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) decreases neutrophil activity and alters leukocyte distribution in bone marrow, spleen and blood. Neuroimmunomodulation 2009;16(3):191-200.
7. Connor TJ. Methylenedioxymethamphetamine (MDMA,'Ecstasy'): a stressor on the immune system. Immunology 2004;111(4):357-67.
8. Pacifici R, Zuccaro P, Farre M, et al. Effects of repeated doses of MDMA ("ecstasy") on cell-mediated immune response in humans. Life Sci 2001;69(24):2931-41.
9. Boyle NT, Connor TJ. MDMA ("ecstasy") suppresses the innate IFN-gamma response in vivo: a critical role for the anti-inflammatory cytokine IL-10. Eur J Pharmacol 2007;572(2-3):228-38.
10. Wareing M, Fisk JE, Murphy PN. Working memory deficits in current and previous users of MDMA ("ecstasy"). Br J Psychol 2000;91(2):181-8.
11. Reneman L, Booij J, Schmand B, van den Brink W, Gunning B. Memory disturbances in "Ecstasy" users are correlated with an altered brain serotonin neurotransmission. Psychopharmacology Berl 2000;148(3):322-4.
12. Verkes RJ, Gijsman HJ, Pieters, et al. Cognitive performance and serotonergic function in users of ecstasy. Psychopharmacology (Berl) 2001;153(2):196-202.
13. Parrott A, Sisk E, Turner J. Psychobiological problems in heavy "ecstasy" (MDMA) polydrug users. Drug Alcohol Depend 2000;60(1):105-10.
14. Palenicek T, Votava M, Bubenikova V, Horacek J. Increased sensitivity to the acute effects of MDMA ("ecstasy") in female rats. Physiol Behav 2005;86(4):546-53.
15. Morley KC, McGregor IS. (+/-)-3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") increases social interaction in rats. Eur J Pharmacol 2000;408(1):41-9.
16. Mechan AO, Moran PM, Elliott M, Young AJ, Joseph MH, Green R. A study of the effect of a single neurotoxic dose of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA;" ecstasy") on the subsequent long-term behaviour of rats in the plus maze and open field. Psychopharmacology (Berl) 2002;159(2):167-75.
17. Gamma A, Frei E, Lehmann D, Pascual-Marqui RD, Hell D, Vollenweider FX. Mood state and brain electric activity in ecstasy users. Neuroreport 2000;11(1):157-62.
18. Cole JC, Sumnall HR. Altered states: the clinical effects of Ecstasy. Pharmacol Ther 2003;98(1):35-58.
19. McGregor IS, Gurtman CG, Morley KC, et al. Increased anxiety and" depressive" symptoms months after MDMA ("ecstasy") in rats: drug-induced hyperthermia does not predict long-term outcomes. Psychopharmacol 2003;168(4):465-74.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.11.7]

20. Clemens KJ, Van Nieuwenhuyzen PS, Li KM, Cornish JL, Hunt GE, McGregor IS. MDMA ("ecstasy"), methamphetamine and their combination: long-term changes in social interaction and neurochemistry in the rat. Psychopharmacology (Berl) 2004;173(3):318-25.
21. McGregor IS, Clemens KJ, Van der Plasse G, et al. Increased anxiety 3 months after brief exposure to MDMA ("Ecstasy") in rats: association with altered 5-HT transporter and receptor density. Neuropsychopharmacology 2003;28(8):1472-84.
22. Morley KC, Gallate JE, Hunt GE, Mallet PE, McGregor IS. Increased anxiety and impaired memory in rats 3 months after administration of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). Eur J Pharmacol 2001;433(1):91-9.
23. Sumnall HR, O'Shea E, Marsden CA, Cole JC. The effects of MDMA pretreatment on the behavioural effects of other drugs of abuse in the rat elevated plus-maze test. Pharmacol Biochem Behav 2004;77(4):805-14.
24. Ho YJ, Pawlak CR, Guo L, Schwarting RK. Acute and long-term consequences of single MDMA administration in relation to individual anxiety levels in the rat. Behav Brain Res 2004;149(2):135-44.
25. Gurtman CG, Morley KC, Li KM, Hunt GE, McGregor IS. Increased anxiety in rats after 3,4-methylenedioxymethamphetamine: association with serotonin depletion. Eur J Pharmacol 2002;446(1-3):89-96.
26. Navarro JF, Maldonado E. Behavioral profile of 3, 4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) in agonistic encounters between male mice. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 1999;23(2):327-34.
27. 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 1999;62(3):403-8.
28. Rezayof A, Hosseini SS, Zarrindast MR. Effects of morphine on rat behaviour in the elevated plus maze: the role of central amygdala dopamine receptors. Behav Brain Res 2009;202(2):171-8.
29. Navarro JF, Maldonado E. Effects of acute, subchronic and intermittent MDMA ("ecstasy") administration on agonistic interactions between male mice. Aggress Behav 2004;30(1):84-91.
30. Curran HV, Rees H, Hoare T, Hoshi R, Bond A. Empathy and aggression: two faces of ecstasy? A study of interpretative cognitive bias and mood change in ecstasy users. Psychopharmacology 2004;173(3):425-33.
31. Bhattacharya SK, Bhattacharya A, Ghosal S. Anxiogenic activity of methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy): an experimental study. Biogenic Amines 1998;14(3):217-37.
32. Ferraz-de-Paula V, Stankevicius D, Ribeiro A, 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.
33. Navarro JF, Maldonado E. Acute and subchronic effects of MDMA ("ecstasy") on anxiety in male mice tested in the elevated plus-maze. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 2002;26(6):1151-4.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.11.7]