اثر مسدودکننده‌های کانال‌های پتاسیم و کلسیم و باکلوفن بر اثربخشی داروهای ضدافسردگی در مدل آزمون شنای اجباری

دکتر موسی صاحبقرانی[1]
گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر سید مهدی رضایت
گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
امیر زارع زاده
دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
مهدی حیدری صفا
دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر محمدرضا زرین‌دست
گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

هدف: با توجه به دخالت کانال‌های پتاسیم و کلسیم و همچنین گیرنده $GABA_B$ در بروز علایم افسردگی، در این مطالعه اثر گلیبن‌کلامید (مسدودکننده کانال پتاسیم)، آملودیپین (مسدودکننده کانال کلسیم) و باکلوفن (آگونیست گیرنده $GABA_B$) بر اثر ضدافسردگی دو داروی آمی‌تریپتیلین و فلوکستین در آزمون شنای اجباری به عنوان مدل افسردگی مورد مطالعه قرار گرفت. **روش:** این مطالعه از نوع تجربی بود و آزمون شنای اجباری به عنوان مدل افسردگی به کار رفت، به این ترتیب که مدت زمان بی‌حرکتی به عنوان معیار افسردگی حیوان در نظر گرفته شد. اثر داروهای گلیبن‌کلامید، آملودیپین، باکلوفن و نیز دو داروی آمی‌تریپتیلین و فلوکستین به تنهایی در آزمون شنای اجباری سنجیده شد. سپس اثر داروهای گلیبن‌کلامید، آملودیپین و باکلوفن بر اثر ضدافسردگی دو داروی آمی‌تریپتیلین و فلوکستین بررسی گردید. **یافته‌ها:** نتایج بیانگر آن بود که دو داروی گلیبن‌کلامید و آملودیپین بر مدت زمان بی‌حرکتی حیوانات در آزمون شنای اجباری تأثیری ندارد و اثر ضد افسردگی آمی‌تریپتیلین و فلوکستین نیز تحت تأثیر آنها قرار نمی‌گیرد. در بخش دوم آزمایش‌ها، تجویز مقادیر زیاد باکلوفن موجب افزایش مدت زمان بی‌حرکتی گردید، در حالی که مقادیر کم آن تأثیر قابل توجهی نداشت. تجویز مقادیر مختلف باکلوفن همراه با آمی‌تریپتیلین، موجب افزایش اثر ضد افسردگی آمی‌تریپتیلین گردید، در حالی‌که تجویز همزمان با کلوفن و فلوکستین اثر ضدافسردگی فلوکستین را کاهش داد. **نتیجه‌گیری:** گیرنده‌های $GABA_B$ بر آثار ضد افسردگی داروهای فلوکستین و آمی‌تریپتیلین تأثیر دوگانه‌ای دارند.

کلید واژه‌ها: گیرنده گابا، کانال پتاسیم، کانال کلسیم، افسردگی، آزمون شنای اجباری

مقدمه

افسردگی یکی از مهمترین اختلالات روانپزشکی است که در هر مقطع زمانی حدود ۵ تا ۶ درصد افراد جامعه به آن دچارند و حدود ۱۰ درصد مردم در طول زندگی به آن مبتلا می‌شوند. علایم افسردگی اغلب جزیی است، به طوری که ممکن است به وسیله بیمار و یا حتی پزشک تشخیص داده نشود. افسردگی اختلالی ناهمگون است و به طرق مختلف طبقه‌بندی و تعریف می‌شود. پس از معرفی رزرپین در اوایل دهه ۱۹۵۰، روشن شد این دارو می‌تواند در بیمارانی که آن را دریافت می‌کنند و نیز افراد سالم افسردگی ایجاد کند. مطالعات فارماکولوژی نشان داد که مکانیسم اصلی

۱ - نشانی تماس: تهران، دانشگاه تهران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی.
E-mail: Sahebgha@sina.tums.ac.ir

عمل رزرپین، مهار ذخیره‌سازی ناقل‌های آمینی مثل سروتونین و نوراپی‌نفرین در وزیکول‌های پایانه عصبی سیناپسی است، بنابراین چنین فرض شد که افسردگی باید به کاهش انتقال کارکردی وابسته به آمین در سیناپس مربوط باشد. این مسأله مبنای فرضیه آمینی افسردگی شد. برای کشف داروهای ضدافسردگی جدید، مدل‌های تجربی بسیاری بر مبنای این فرضیه بنا شدند. به طور خلاصه، طبقه‌بندی داروهای ضدافسردگی موجود (غیر از بوپروپیون) این گونه است که اثر آنها در درجه اول بر متابولیسم بازبرداشت یا آنتاگونیسم انتخابی گیرنده سروتونین، نوراپی‌نفرین یا هر دو می‌باشد (بالدساریني[1]، ۲۰۰۱).

از طرف دیگر، نقش کانال‌های یونی به ویژه کانال‌های پتاسیم و کلسیم در اختلالات روانی، از جمله افسردگی مورد توجه زیادی قرار گرفته است. کانال‌های پتاسیم در حفظ پتانسیل غشا نقش مهمی دارند. انسداد این کانال‌ها موجب دپلاریزاسیون غشای سلول می‌گردد که این امر می‌تواند موجب انقباض ماهیچه‌های صاف عروق یا اعمال ترشحی برخی سلول‌ها گردد. پس از تحریک سلول، این کانال‌ها پتانسیل غشا را به سمت تعادل پتاسیم پیش می‌برند. در کل بسته شدن کانال‌های پتاسیم موجب دپلاریزاسیون و باز شدن آنها موجب هیپرپلاریزاسیون غشا می‌شود. این کانال‌ها نقش وسیعی در بسیاری از اعمال فیزیولوژیک دارند که از آن جمله می‌توان به تنظیم ضربان قلب، انقباض عضلات، رهاسازی میانجی‌های عصبی، تحریک‌پذیری عصبی، ترشح انسولین و موارد دیگر اشاره کرد (کوئتزی[2] و همکاران، ۱۹۹۹؛ مارتنز[3]، کوارک[4] و تامکوم[5]، ۱۹۹۹؛ پونگز[6] و همکاران، ۱۹۹۹).

یون کلسیم در همه انواع سلول‌ها، پیامبر ثانویه مهمی برای القای سیگنال داخل سلولی محسوب می‌شود و در عین حال غلظت بالای کلسیم درون سلولی (همان‌طور که در آسیب ایسکمیک مغزی به اثبات رسیده است) می‌تواند یک سم سلولی محسوب شود. بنابراین غلظت درون سلولی این یون به دقت در سطح کم کنترل می‌شود تا هر سلول بتواند عملکرد خود را اعم از ترشح، انقباض، پیشبرد حافظه، حرکت، درد و غیره به انجام رساند. کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ به عنوان یکی از مکانیسم‌های مهم ورود کلسیم به درون سلول عمل می‌کنند. این کانال‌ها ورود کلسیم را در پاسخ به دپولاریزاسیون غشا میانجی‌گری و فرآیندهای درون سلولی نظیر ترشح میانجی‌گر عصبی و بیان ژن را تنظیم می‌کنند. فعالیت این کانال‌ها برای توأم شدن سیگنال‌های الکتریکی سطح سلول با حوادث فیزیولوژیک درون سلول ضروری است. این کانال‌ها عضو خانواده بزرگ کانال‌های پروتئینی یونی غشایی هستند که کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیمی و پتاسیمی را نیز دربرمی‌گیرند. کانال‌های کلسیمی که ویژگی‌های آنها از نظر بیوشیمیایی مشخص شده است، پروتئین‌های پیچیده‌ای هستند که از چهار تا پنج زیرواحد تشکیل شده‌اند و هر یک از این زیرواحدها به وسیله ژن‌های متعدد رمزگذاری می‌شوند (کاترال[7]، ۱۹۹۵).

علاوه بر موارد فوق، امروزه نقش گیرنده‌های GABA به ویژه گیرنده‌های $GABA_B$ در بروز افسردگی و میانجگیری اثرات داروهای ضدافسردگی مطرح می‌باشد. گیرنده‌های $GABA_A$ با تراکم زیاد در لایه‌های سطحی کورتکس مغز (I-III)، هسته‌های تالاموسی (به ویژه هسته‌های جسم زانویی میانی و جانبی)، لایه سلولی دانه‌دار مخچه، کورتکس سینگولا، نواحی هیپوکامپ، آمیگدال، هیپوتالاموس قدامی و میانی، ناحیه کولیکولوس فوقانی و قسمت رتیکولار جسم سیاه دیده شده است (ماتسوموتو[8]، ۱۹۸۹). وجود گیرنده‌های $GABA_A$ روی سلول‌های آلفای پانکراس و سلول‌های مدولای آدرنال نیز مشخص شده است؛ جایی که می‌تواند در کنترل آزادسازی گلوکاگون و کاتکول آمین‌ها نقش داشته باشد (مک‌کرنان[9] و ویتینگ[10]، ۱۹۹۶). گیرنده‌های $GABA_B$ در لایه‌های سطحی کورتکس مغز (I-III)، هسته‌های بین پایکی، لایه مولکولار مخچه، کولیکولوس فوقانی، لایه گلومرولی پیاز بویایی، هسته‌های جسم زانویی میانی و جانبی و هسته‌های آمیگدال دیده شده‌اند. کمترین میزان گیرنده $GABA_B$ در هیپوکامپ، جسم سیاه، جسم مخطط، هیپوتالاموس و هسته‌های رافه پشتی دیده شده است (چو[11]، آلبین[12]، یانگ[13] و پنی[14]، ۱۹۹۰). گابا در بسیاری از فعالیت‌های فیزیولوژیک بدن نقش دارد که از آن جمله می‌توان به اثر کنترل فیزیولوژیک درد، تولید

1- Baldessarini
2 - Coetzee
3- Martens
4 - Kwak
5- Tamkum
6 - Pongs
7- Catterall
8 - Matsumoto
9- McKernan
10 - Whiting
11- Chu
12 - Albin
13- Young
14 - Penny

خواب با امواج آهسته، کنترل گرسنگی و خلق و خو اشاره کرد (تئو[1]، مالانجیو[2] و بائوری[3]، ۱۹۹۶؛ نیتس[4] و زایگل[5]، ۱۹۹۶؛ ماتسوموتو، ۱۹۸۹).

با توجه به نقش کانال‌های پتاسیم و کلسیم و گیرنده $GABA_B$ در بروز علایم افسردگی، این مطالعه با هدف ارزیابی اثر گلیبن‌کلامید به عنوان یک مسدودکنندهٔ کانال پتاسیم، آملودیپین به عنوان یک مسدود کنندهٔ کانال کلسیم و باکلوفن به عنوان یک آگونیست گیرنده $GABA_B$ بر اثر ضد افسردگی دو داروی آمی‌تریپتیلین و فلوکستین انجام شد.

روش

در این مطالعه تجربی، از موش سوری سفید نر نژاد NMRI با وزن تقریبی ۲۵ تا ۳۰ گرم استفاده شد. حیوانات همگی از مؤسسه پاستور خریداری و بعد از انتقال در حیوان‌خانه گروه فارماکولوژی نگهداری شدند. موش‌های آزمایش تا یک ساعت قبل از شروع آزمون آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. حیوانات به طور تصادفی در گروه‌های ۱۵تایی دسته‌بندی شدند.

داروهای مورد استفاده در این مطالعه عبارت بودند از آمی‌تریپتیلین، باکلوفن، آملودیپین، گلیبن‌کلامید و فلوکستین، که همگی به جز گلیبن‌کلامید در نرمال سالین به راحتی حل می‌شوند. گلیبن‌کلامید در حلالی متشکل از دی متیل سولفوکساید (DMSO) و نرمال سالین (به نسبت ۱ به ۹) حل گردید.

در آزمون شنای اجباری[6] پس از تزریق دارو، موش‌ها در ظرف آب قرار داده شدند تا مجبور شوند شنا کنند. در این حالت حیوان برای اینکه غرق نشود، شروع به دست و پا زدن وتقلا کرد. دو دقیقه اول صرف عادت کردن حیوان به محیط در نظر گرفته شد، سپس چهار دقیقه‌ای را که موش در حالت بی‌حرکتی گذرانده و صرفا حرکات مختصری انجام داده بود تا خود را روی آب شناور نگه دارد (از دقیقه دوم تا ششم)، به وسیله زمان‌سنج بر حسب ثانیه اندازه‌گیری گردید.

قبل از آزمایش ابتدا داروی مورد نظر با ترازوی دیجیتال توزین و در حلال مناسب (نرمال سالین یا DMSO + نرمال سالین) حل گردید. یک ساعت قبل از آزمایش، موش‌ها از حیوان‌خانه به محل اجرای طرح منتقل شدند. سپس با استفاده از سرنگ انسولین داروهای مورد استفاده به صورت داخل صفاقی به آنها تزریق گردید. زمان شروع آزمون بر حسب نوع دارو متفاوت بود. شروع آزمون برای مسدود کننده‌های کانال‌های کلسیم و پتاسیم، ۴۵ دقیقه و برای داروهای ضد افسردگی ۳۰ دقیقه بعد از تجویز دارو بود.

برای آزمون شنای اجباری از یک استوانه فایبرگلاس به قطر ۳۰ سانتی‌متر و ارتفاع تقریبی ۵۰ سانتی‌متر استفاده گردید. درون استوانه تا ارتفاع ۲۰ cm از آب پر شد تا موش نتواند کف ظرف را لمس کند. دمای آن طی مدت آزمایش با یک دماسنج کنترل گردید تا دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتیگراد حفظ شود.

برای بررسی آماری داده‌ها از آزمون‌های آماری ANOVA یک طرفه و دو طرفه به همراه آزمون Student – Newman Keul استفاده گردید. $p<0/05$ به عنوان اختلاف معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

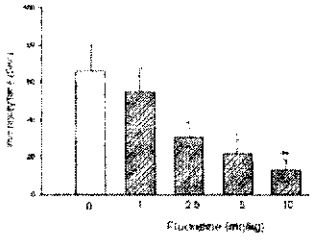
مدت زمان بی‌حرکتی وابسته به دوز فلوکستین

شکل ۱ مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف فلوکستین (۱، ۲/۵، ۵ و ۱۰ mg/kg) را در آزمون شنای اجباری نشان می‌دهد. تزریق داخل صفاقی فلوکستین به صورت وابسته به دوز، موجب بروز اثر بی‌حرکتی گردید. [$p<0/001$، $F(4,35) = 9/32$| حداکثر پاسخ با مقدار ۱۰ mg/kg به دست آمد.

مدت زمان بی‌حرکتی وابسته به دوز آمی‌تریپتیلین

شکل ۲ مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف آمی‌تریپتیلین (۱، ۲/۵، ۵ و ۱۰ mg/kg) را در آزمون شنای اجباری نشان می‌دهد. تزریق داخل صفاقی آمی‌تریپتیلین به صورت وابسته به مقدار موجب بروز اثر بی‌حرکتی گردید [$p<0/001$، $F(4و35)=11/2$]. حداکثر پاسخ با مقدار ۱۰mg/kg به دست آمد.

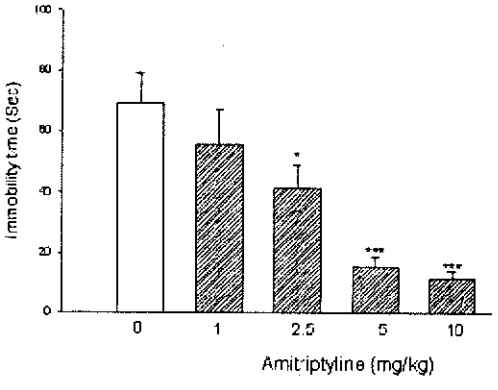
1- Teo
2 - Malangio
3- Bowery
4 - Nits
5- Sigel
6- Forced Swimming Test



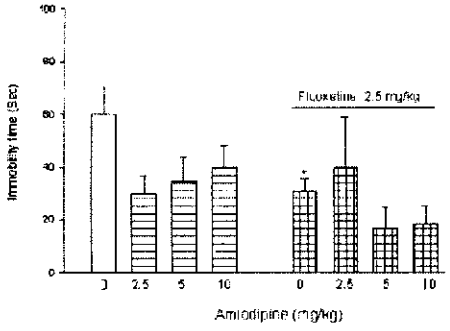
شکل ۱- مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف فلوکستین؛ هر ستون نمایانگر میانگین ۱۵ آزمایش است؛ $p<0.05$ * و $p<0.01$ ** (اختلاف گروه دارو نسبت به گروه کنترل در نظر گرفته شد).

مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف آملودیپین با یا بدون فلوکستین

شکل ۳ مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف آملودیپین (مسدود کننده کانال کلسیم) (۲/۵، ۵ و ۱۰mg/kg) را با یا بدون فلوکستین (۲/۵ mg/kg) در آزمون شنای اجباری نشان می‌دهد. تزریق داخل صفاقی مقادیر مختلف آملودیپین نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) موجب بروز اثر بی‌حرکتی نشد. همچنین تجویز آملودیپین به همراه فلوکستین (۲/۵ mg/kg) تأثیری بر پاسخ ناشی از فلوکستین نداشت. شایان ذکر است که تجویز فلوکستین (۲/۵ mg/kg) نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) موجب بروز بی‌حرکتی گردید که در شکل ۱ آورده شده است.



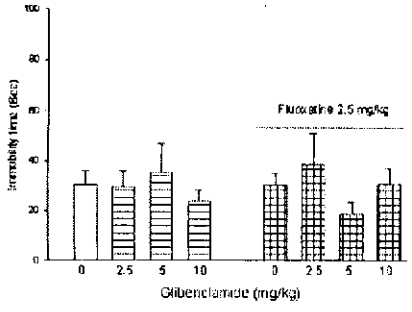
شکل ۲- مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف آمی‌تریپتیلین؛ هر ستون نمایانگر میانگین ۱۵ آزمایش است؛ $p<0.05$ * و $p<0.001$ *** (اختلاف گروه دارو نسبت به گروه کنترل در نظر گرفته شد).



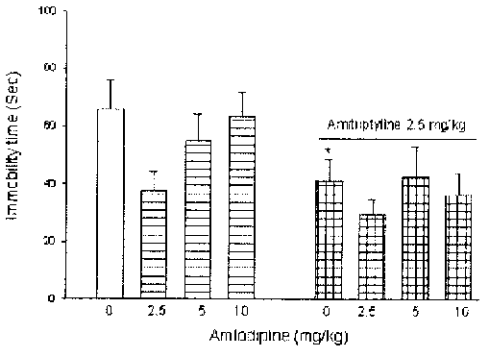
شکل ۳- مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف آملودیپین با یا بدون فلوکستین؛ هر ستون نمایانگر میانگین ۱۵ آزمایش است؛ $p<0.05$ * (اختلاف گروه دارو نسبت به گروه کنترل در نظر گرفته شد).

مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف گلیبن کلامید با یا بدون فلوکستین

شکل ۴ مدت زمان بی‌حرکتی مقادیر مختلف گلیبن کلامید (مسدود کننده کانال پتاسیم) (۲/۵، ۵ و ۱۰ mg/kg) را با یا بدون فلوکستین (۲/۵ mg/kg) در آزمون شنای اجباری نشان می‌دهد. تزریق داخل صفاقی مقادیر مختلف گلیبن کلامید نسبت به گروه حامل موجب بروز تغییر معنی‌داری در مدت زمان بی‌حرکتی نشد. ذکر این نکته لازم است که تجویز حامل گلیبن کلامید [(۹: ۱) DMSO/saline] به تنهایی موجب بروز پاسخ بی‌حرکتی نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) گردید. همچنین تجویز گلیبن کلامید همراه با فلوکستین (۲/۵ mg/kg) تأثیری بر پاسخ ناشی از گلیبن کلامید نداشت. شایان ذکر است که تجویز فلوکستین (۲/۵ mg/kg) نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) موجب بی‌حرکتی گردید که در شکل ۱ آورده شده است.



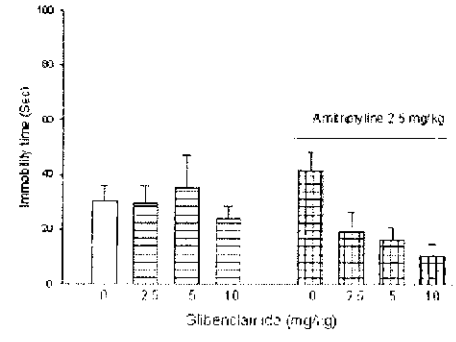
شکل ۴- مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف گلیبن کلامید با یا بدون فلوکستین؛ هر ستون نمایانگر میانگین ۱۵ آزمایش است.



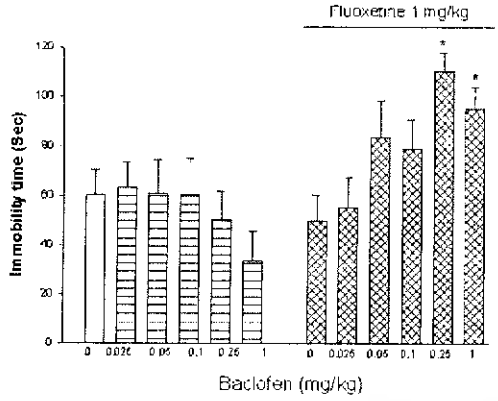
شکل ۵- مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف آملودیپین با یا بدون آمی‌تریپتیلین؛ هر ستون نمایانگر میانگین ۱۵ آزمایش است؛ $p<0.05$ * (اختلاف گروه دارو نسبت به گروه کنترل در نظر گرفته شد).

مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف آملودیپین با یا بدون آمی‌تریپتیلین

شکل ۵ مدت زمان بی‌حرکتی مقادیر مختلف آملودیپین (۲/۵، ۵ و ۱۰mg/kg) را با یا بدون آمی‌تریپتیلین (۲/۵ mg/kg) در آزمون شنای اجباری نشان می‌دهد. تزریق داخل صفاقی مقادیر مختلف آملودیپین نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) موجب بروز اثر بی‌حرکتی نشد. همچنین تجویز آملودیپین به همراه آمی‌تریپتیلین (۲/۵ mg/kg) تأثیری بر پاسخ ناشی از آملودیپین نداشت. ذکر این نکته لازم است که تجویز آمی‌تریپتیلین (۲/۵ mg/kg) نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) موجب بروز بی‌حرکتی گردید.



شکل ۶- مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف گلیبن‌کلامید با یا بدون آمی‌تریپتیلین؛ هر ستون نمایانگر میانگین ۱۵ آزمایش است.



شکل ۷- مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف باکلوفن با یا بدون فلوکستین؛ هر ستون نمایانگر میانگین ۱۵ آزمایش است؛ $p<0.05$ * (اختلاف گروه دارو نسبت به گروه کنترل در نظر گرفته شد).

مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف گلیبن‌کلامید با یا بدون آمی‌تریپتیلین

شکل ۶ مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف گلیبن‌کلامید (مسدد کانال پتاسیم) (۲/۵، ۵ و ۱۰mg/kg) را با یا بدون آمی‌تریپتیلین (۲/۵ mg/kg) در آزمون شنای اجباری نشان می‌دهد. تزریق داخل صفاقی مقادیر مختلف گلیبن‌کلامید نسبت به گروه حامل موجب بروز تغییر معنی‌داری نشد. البته تجویز گلیبن‌کلامید به تنهایی نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) موجب بروز پاسخ بی‌حرکتی شد. همچنین تجویز گلیبن‌کلامید همراه با آمی‌تریپتیلین (۲/۵ mg/kg) تأثیری بر پاسخ ناشی از گلیبن‌کلامید نداشت. ذکر این نکته لازم است که تجویز آمی‌تریپتیلین (۲/۵ mg/kg) نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) موجب بروز بی‌حرکتی گردید.

مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر کم باکلوفن با یا بدون فلوکستین

شکل ۷ مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف باکلوفن (آگونیست گیرنده $GABA_B$) (۰/۰۲۵، ۰/۰۵، ۰/۱، ۰/۲۵ و ۱mg/kg) را با یا بدون فلوکستین (۱ mg/kg) در آزمون شنای اجباری نشان می‌دهد. تزریق داخل صفاقی مقادیر مختلف باکلوفن به صورت وابسته به مقدار نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) موجب بروز اثر بی‌حرکتی نشد. همچنین نتایج تجویز مقادیر

مختلف باکلوفن همراه با فلوکستین (۱ mg/kg) نشان می‌دهد که مقادیر ۰/۲۵ و ۱ mg/kg باکلوفن موجب افزایش مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از فلوکستین می‌شود [$p>0/05$، ۲/۸۲= (۸۸ و ۱۱)F].

مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر زیاد باکلوفن با یا بدون فلوکستین

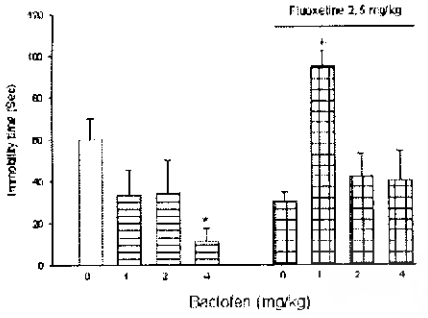
شکل ۸ مدت زمان بی‌حرکتی مقادیر زیاد باکلوفن (۱، ۲ و ۴mg/kg) را با یا بدون فلوکستین (۲/۵ mg/kg) در آزمون شنای اجباری نشان می‌دهد. تزریق داخل صفاقی ۴ میلی‌گرم باکلوفن موجب بروز اثر بی‌حرکتی گردید [$p<0/05$، ۲/۹۴= (۵۶ و ۳)F]. همچنین نتایج تجویز مقادیر مختلف باکلوفن همراه با فلوکستین (۲/۵ mg/kg) نشان می‌دهد که تجویز با کلوفن (۱mg/kg) همراه با فلوکستین موجب افزایش معنی‌دار مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از فلوکستین می‌گردد [$p<0/05$، ۲/۱۸= (۸۸ و ۱۱) F].

مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف باکلوفن با یا بدون آمی‌ترپتیلین

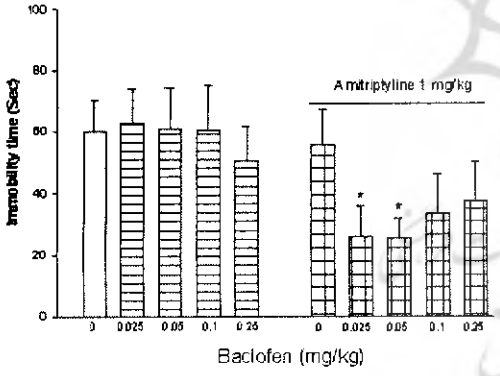
شکل ۹ مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از مقادیر مختلف باکلوفن (۰/۰۲۵، ۰/۰۵، ۰/۱، ۰/۲۵ و ۱mg/kg) را با یا بدون آمی‌ترپتیلین (۱ mg/kg) در آزمون شنای اجباری نشان می‌دهد. تزریق داخل صفاقی مقادیر مختلف باکلوفن نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) موجب بروز اثر بی‌حرکتی نشد. همچنین نتایج تجویز مقادیر مختلف باکلوفن همراه با آمی‌ترپتیلین نشان می‌دهد که مقادیر ۰/۰۲۵ و ۰/۰۵ mg/kgباکلوفن موجب افزایش مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از آمی‌ترپتیلین می‌شود [$p<0/05$، ۲/۵۵= (۸۸ و ۱۱) F].

مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف باکلوفن با یا بدون آمی‌ترپتیلین

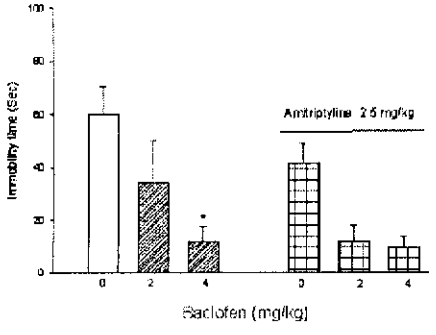
شکل ۱۰ مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف باکلوفن (۱، ۲ و ۴mg/kg) را با یا بدون آمی‌ترپتیلین (mg/kg ۲/۵) در آزمون شنای اجباری نشان می‌دهد. تزریق داخل صفاقی مقدار mg/kg ۴ باکلوفن موجب بروز اثر بی‌حرکتی گردید [$p<0/05$، ۹۴ و ۲= (۵۶ و ۳)F]. همچنین تجویز مقادیر مختلف باکلوفن همراه با آمی‌ترپتیلین تغییری در پاسخ بی‌حرکتی ناشی از باکلوفن ایجاد نکرد.



شکل ۸- مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف باکلوفن با یا بدون فلوکستین؛ هر ستون نمایانگر میانگین ۱۵ آزمایش است؛ $p<0/05$* (اختلاف گروه دارو نسبت به گروه کنترل در نظر گرفته شد).



شکل ۹- مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف باکلوفن با یا بدون آمی‌ترپتیلین؛ هر ستون نمایانگر میانگین ۱۵ آزمایش است؛ $p<0/05$* (اختلاف گروه دارو نسبت به گروه کنترل در نظر گرفته شد).



شکل ۱۰ - مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز مقادیر مختلف باکلوفن با یا بدون آمی‌ترپتیلین؛ هر ستون نمایانگر میانگین ۱۵ آزمایش است.

بحث

آزمون شنای اجباری (FST) از جمله مدل‌های حیوانی است که برای بررسی اثر داروهای ضد افسردگی به طور وسیعی مورد استفاده قرار گرفته است. مدت زمان بی‌حرکتی در مدل‌های حیوانی (که معادل افسردگی در انسان در نظر گرفته می‌شود)، با مصرف داروهای ضدافسردگی از جمله داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای، داروهای مهار کننده آنزیم مونوآمین‌اکسیداز، داروهای مهار کننده اختصاصی بازجذب سروتونین و داروهای ضد افسردگی آتیپیک کاهش می‌یابد (گوو[1]، تاد[2]، بورین[3]، هاسکوئت[4] و کووادیو[5]، ۱۹۹۶؛ بورین[6]، کلومبل[7]، مالینگ[8] و برادوجن[9]، ۱۹۹۱؛ پورسولت[10]، برتین[11] و جالفر[12]، ۱۹۷۷؛ وامواکیدس[13]، ۲۰۰۲).

در این مطالعه نیز تجویز دوزهای مختلف فلوکستین (مهار کننده اختصاصی بازجذب سروتونین) و آمی‌تریپتیلین (ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای) موجب کاهش زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری گردید. با وجود گذشت ده‌ها سال از مصرف بالینی داروهای ضد افسردگی، مکانیسم اثر این دسته از داروها هنوز کاملا شناخته نشده است. بر اساس تئوری مونوآمینی، افسردگی ناشی از تخلیه ذخایر مونوآمین مغز می‌باشد. مکانیسم اثر شناخته شده داروهای ضد افسردگی نیز مهار بازجذب مونوآمین‌هاست (بیزلی[14]، ماسیکا[15] و پوتوبن[16]، ۱۹۹۲؛ وامسلی[17] و همکاران، ۱۹۸۷). اما نکته‌ای که همچنان مبهم مانده آن است که مهار بازجذب بعد از چند روز به حداکثر می‌رسد، در حالی که شروع اثرات بالینی داروهای ضدافسردگی دست کم به دو تا سه هفته زمان نیاز دارد (بالدساریني، ۲۰۰۱). امروزه برای توجیه اثرات داروهای ضدافسردگی، مکانیسم‌های مختلفی ذکر شده است. بر اساس تئوری‌های موجود، تجویز طولانی مدت داروهای ضدافسردگی در توازن گیرنده‌های نوروترانسمیترهای مختلف مغز تغییراتی ایجاد می‌کند. از جمله این گیرنده‌ها می‌توان به گیرنده‌های α_1، α_2 و β آدرنرژیک، 5-HT_2 سروتونینی، D_2 دوپامینرژیک، $GABA_B$ و NMDA گلوتامینرژیک اشاره کرد (وامسلی و همکاران، ۱۹۸۷؛ سالسبر[18] و موبلی[19]، ۱۹۸۰؛ بالدساریني، ۱۹۸۹؛ لئونارد[20] و ریچلسون[21]، ۲۰۰۰).

به تازگی نقش کانال‌های پتاسیم و کلسیم نیز مورد توجه قرار گرفته است (گوو و همکاران، ۱۹۹۶؛ بیالا[22]، ۱۹۹۸؛ ژیراک[23]، موگیلنیکا[24] و ماج[25]، ۱۹۹۱؛ بیدزینسکی[26]، جانکوسکا[27] و پوسیلوسکی[28]، ۱۹۹۰؛ ردروبه[29]، پینوت[30] و بورین، ۱۹۹۶). به همین دلیل در مطالعه حاضر دخالت گیرندهٔ گابا B و کانال‌های یونی کلسیم و پتاسیم بر مکانیسم عمل داروهای ضد افسردگی مورد بررسی قرار گرفت. کانال‌های پتاسیم به میزان وسیعی در سیستم عصبی پراکنده می‌باشند و نقش مهمی در ترشح نوروترانسمیترها در پایانه‌های عصبی دارند (آموروسو[31]، اشمید-آنتومارچی[32]، فاست[33] و لازدونسکی[34]، ۱۹۹۰).

انسداد کانال‌های پتاسیم با ایجاد دپلاریزاسیون سلولی موجب فعال شدن کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ و ورود و افزایش غلظت داخل سلولی این یون می‌گردد (زانکلر[35]، لنزن[36]، ماتر[37]، پانتن[38] و تروب[39]، ۱۹۸۸؛ هنکوییسن[40]، ۱۹۷۸). افزایش داخل سلولی کلسیم نیز به نوبه خود موجب افزایش میزان تخلیه نوروترانسمیترها از پایانه‌های اعصاب نورآدرنرژیک و سروتونرژیک می‌شود (گوتهرت[41]، ۱۹۸۰). این نحوه عملکرد کانال‌های پتاسیم تا حدی شبیه اثر داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای است. علاوه بر این، گزارش‌هایی وجود دارد مبنی بر اینکه ساختار حلقه‌ای داروهای ضدافسردگی قابلیت انسداد کانال‌های پتاسیم را دارد و لذا این احتمال مطرح است که چنین خاصیتی می‌تواند در بروز اثرات ضدافسردگی این دسته از داروها دخالت داشته باشد (اگاتسا[42]، یوشی[43] و ناراهاشی[44]، ۱۹۸۹؛ وولتورتون[45] و ماتیه[46]، ۱۹۹۳). در برخی از مطالعات قبلی، تجویز

1- Guo
2 - Todd
3- Bourin
4 - Hascoet
5- Kouadio
6 - Bourin
7- Colombel
8 - Malinge
9- Bradwejn
10 - Porsolt
11- Bertin
12 - Jalfre
13- Vamvakides
14 - Beasley
15- Masica
16 - Potvin
17- Wamsley
18 - Sulser
19- Mobley
20 - Leonard
21- Richelson
22 - Biala
23- Czyrak
24 - Mogilnicka
25- Maj
26 -Bidzinski
27- Jankowska
28 - Pucilowski
29- Redrobe
30 - Pinot
31- Amoroso
32 - Schmid - Antomarchi
33- Fosset
34 - Lazdunski
35- Zunkler
36- Lenzen
37- Manner
38- Panten
39- Trube
40- Henquin
41- Gothert
42- Ogata
43- Yoshii
44- Narahashi
45- Wooltorton
46- Mathie

همزمان داروی مسدود کننده کانال پتاسیم (مثل گلیبن‌کلامید) و برخی داروهای ضدافسردگی مورد بررسی قرار گرفته است (گوو و همکاران، ۱۹۹۶). نتایج این پژوهش‌ها نشان می‌دهد که در مدل افسردگی، مسدودکننده‌های کانال پتاسیم و داروهای ضدافسردگی اثرات افزاینده‌ای بر مدت زمان بی‌حرکتی و سایر متغیرها دارند. اما با توجه به متفاوت بودن این نتایج و عدم قطعیت آنها، در بخشی از مطالعه حاضر، گلیبن‌کلامید (به عنوان یک مسدودکننده کانال پتاسیم وابسته به ATP) همزمان با فلوکستین و یا آمی‌تریپتیلین تجویز شد. در بخش اول آزمایش‌ها تأثیر گلیبن‌کلامید به تنهایی بر مدت زمان بی‌حرکتی مورد بررسی قرار گرفت.

تجویز مقادیر مختلف گلیبن‌کلامید (در مقایسه با حامل آن)، تغییر معنی‌داری در مدت زمان بی‌حرکتی ایجاد نکرد. در مرحله بعد مقادیر مختلف گلیبن‌کلامید همراه فلوکستین (۲/۵ mg/kg) و آمی‌تریپتیلین (۲/۵ mg/kg) تجویز شد. انتخاب این مقدار فلوکستین و آمی‌تریپتیلین به این دلیل بود که مقادیر مذکور بر کاهش مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری اثرات بینابینی داشتند و لذا اثرات افزاینده یا کاهنده گلیبن‌کلامید بر این داروها قابل مشاهده بود. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تجویز مقادیر مختلف گلیبن‌کلامید تأثیری بر اثر ضد افسردگی داروهای فلوکستین و آمی‌تریپتیلین نداشته است، لذا می‌توان نتیجه گرفت که کانال‌های پتاسیم نقش چندان مهمی بر بروز اثرات ضدافسردگی فلوکستین و آمی‌تریپتیلین ندارد. اگرچه سایر مطالعات این فرضیه را مطرح کرده‌اند که تغییر در فعالیت کانال‌های پتاسیم، مسیر مشترک انواع مختلف داروهای ضدافسردگی می‌باشد (گوو و همکاران، ۱۹۹۶).

از طرف دیگر، کانال‌های کلسیم به خصوص انواع وابسته به ولتاژ آن، نقش مهمی در بروز برخی رفتارها دارند. برای مطالعه دخالت این دسته از کانال‌ها، معمولا مسدودکننده‌های کانال کلسیم بیشترین کاربرد را دارند. نتایج مطالعات قبلی حاکی از آن است که تجویز داروهای مسدودکننده کانال کلسیم موجب کاهش زمان بی‌حرکتی در مدل‌های حیوانی می‌شود (بیالا، ۱۹۹۸؛ ژیراک و همکاران، ۱۹۹۱؛ بیدزینسکی و همکاران، ۱۹۹۰). به علاوه، اثر ضدافسردگی مسدودکننده‌های کانال کلسیم در مطالعات بالینی نشان داده شده است (پولاک[1] و روزنبانوم[2]، ۱۹۸۷). به عبارت دیگر، فعال شدن کانال کلسیم موجب افزایش افسردگی می‌گردد.

در فعالیت ضدافسردگی داروهای مسدود کنندهٔ کانال کلسیم، تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای مشاهده شده است. بخشی از تفاوت در پاسخ را می‌توان به خصوصیات فارماکوکینتیک داروهای مسدودکننده کانال کلسیم و امکان دستیابی آنها به سیستم عصبی مرکزی نسبت داد (بیدزینسکی و همکاران، ۱۹۹۰). برخی از این داروها واجد خصوصیات فارماکولوژیکی غیر از انسداد کانال‌های کلسیم نیز هستند که از آن جمله می‌توان به مهار بازجذب آمین‌ها و تداخل با گیرنده‌های آدرنرژیک، موسکارینی و آدنوزینی اشاره نمود (گالزین[3] و لانگر[4]، ۱۹۸۳). همان‌طور که قبلا ذکر شد، بین اثرات ضدافسردگی این دسته از داروها تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای وجود دارد. در مطالعه حاضر نیز از آملودیپین به عنوان یک داروی مهار کننده کانال کلسیم استفاده شد. ویژگی این دارو امکان ورود بالای آن به سیستم عصبی مرکزی است. تجویز مقادیر مختلف این دارو در آزمایش‌های اخیر، تغییر معنی‌داری در مدت زمان بی‌حرکتی نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد. به علاوه تجویز مقادیر مختلف آملودیپین همراه با فلوکستین و آمی‌تریپتیلین، در مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از فلوکستین و یا آمی‌تریپتیلین به تنهایی، تفاوت معنی‌داری به وجود نیاورد. لذا بر اساس نتایج موجود، دخالت کانال‌های کلسیم در اثر ضد افسردگی این دو دارو نیز مردود است.

در سومین بخش از آزمایش‌ها، نقش گیرنده گابا B در بروز اثرات ضدافسردگی فلوکستین و آمی‌تریپتیلین مورد بررسی قرار گرفت. گابا (گاما آمینوبوتیریک اسید) مهمترین نوروترانسمیتر مهاری در مغز است. گیرنده‌های گابا به سه دسته $GABA_A$، $GABA_B$ و $GABA_C$ تقسیم می‌شوند. گیرنده‌های $GABA_A$ به کانال‌های کلر متصل می‌باشند، در حالی که گیرنده‌های $GABA_B$ با اتصال به پروتئین G، موجب کاهش ورود کلسیم و یا افزایش جریان پتاسیم می‌گردند. در مطالعات صورت گرفته، معمولا از موسیمول به عنوان آگونیست گیرنده گابا A و از باکلوفن به عنوان آگونیست گیرنده گابا B استفاده می‌شود (بالدساریني، ۲۰۰۱؛

1- Pollack
2 - Rosenbaum
3- Galzin
4- Langer

ناکاگاوا[1]، ایشیما[2]، ایشیباشی[3]، تسوجی[4] و تاکاشیما[5]، ۱۹۹۶). نتایج برخی تحقیقات بیانگر آن است که سیستم گابائرژیک در بیماری افسردگی دخیل است، اما در رابطه با نقش گیرنده‌های گابا A و گابا B در بروز افسردگی، نتایج متناقضی ذکر شده است. به عنوان مثال، لوید[6]، تورت[7] و پیلک[8] (۱۹۸۵) دریافتند که درمان مزمن با داروهای ضدافسردگی موجب افزایش گیرنده‌های گاباB می‌شود، در حالی که تعداد گیرنده‌های گاباA در کورتکس فرونتال تغییر نمی‌کند یا حتی کاهش می‌یابد. آزمایش‌های دیگر روی تعداد گیرنده‌های گاباB نشان می‌دهد که قرار گرفتن در برابر شوک و ایجاد فرسودگی در رت موجب کاهش گیرنده‌های گاباB می‌گردد و درمان مداوم با داروهای ضد افسردگی موجب برگشت این تغییرات خواهد شد. به علاوه مطالعات رفتاری دیگر نیز ارتباط بین عملکرد گاباB و داروهای ضد افسردگی را نشان می‌دهد. به‌عنوان مثال هیپوترمی ناشی از تجویز باکلوفن در موش سوری با تجویز داروهای ضدافسردگی افزایش می‌یابد (گری[9]، گودوین[10]، هیل[11] و گرین[12]، ۱۹۸۷).

با توجه به تفاوت نتایج مطالعات قبلی، در این تحقیق اثر باکلوفن به عنوان یک داروی آگونیست گیرنده گاباB بر اثر ضدافسردگی یک داروی ضدافسردگی سه حلقه‌ای (آمی‌تریپتیلین) و یک داروی ضد افسردگی از نوع مهار کننده اختصاصی بازجذب سروتونین (فلوکستین) مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه حاضر تجویز همزمان باکلوفن و مقادیر کم فلوکستین موجب کاهش اثر فلوکستین گردید، به طوری که باکلوفن مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از تجویز فلوکستین (۱ و ۲/۵ mg/kg) را به طور معنی‌داری افزایش داد. البته در برخی مقادیر، افزایش مدت زمان بی‌حرکتی مشهود بود، اما از نظر آماری به حد معنی‌دار نرسید.

مطالعات بورمن[13] و همکاران (۲۰۰۳) نشان می‌دهد که گیرنده‌های گاباB در نورون‌های سروتونینی و کاتکول‌آمینی ساقه مغز وجود دارند. شواهد موجود در مورد تداخل سیستم‌های گابائرژیک و سروتونرژیک حاکی از آن است که این دو تأثیرات متقابلی بر یکدیگر می‌گذارند، به طوری که سروتونین از طریق گیرنده سروتونینی پیش‌سیناپسی موجب افزایش ترشح گابا و متعاقبا انتقال عصبی ناشی از گیرنده گاباB می‌گردد. از طرف دیگر، تحریک گیرنده‌های گاباB به وسیله باکلوفن موجب افزایش ترشح سروتونین می‌شود.

اما در دیگر گزارش‌ها، اثر گابا بر سروتونین یک اثر مهاری ذکر شده است، به طوری که آنتاگونیست‌های گیرنده گاباB موجب افزایش میزان سروتونین می‌گردند (تائو[14] و آئروباخ[15]، ۲۰۰۰؛ جولاس[16] و نستلر[17]، ۲۰۰۰؛ اسلاتری[18]، دسرایاد[19] و کرایان[20]، ۲۰۰۵؛ مانوری لاکور[21] و همکاران، ۲۰۰۴). نتایج موجود بیانگر آن است که باکلوفن موجب کاهش فعالیت فلوکستین می‌گردد که این احتمالا از طریق مهار ترشح سروتونین می‌باشد.

در بخش دیگری از آزمایش‌ها، تأثیر باکلوفن بر مدت زمان بی‌حرکتی آمی‌تریپتیلین مورد مطالعه قرار گرفت. تجویز همزمان مقادیر مختلف باکلوفن با آمی‌تریپتیلین (۱ و ۲/۵ mg/kg) موجب افزایش اثر و به عبارت دیگر کاهش بیشتر مدت زمان بی‌حرکتی ناشی از آمی‌تریپتیلین گردید. گرچه در برخی از مقادیر آمی‌تریپتیلین، از لحاظ آماری تغییر معنی‌داری دیده نشد، اما این افزایش اثر قابل مشاهده بود.

تعداد زیادی از مطالعات نشان می‌دهند که تحریک سیستم گابائرژیک موجب کاهش فعالیت سیستم سمپاتیک و کاهش رهاسازی نوراپی‌نفرین می‌گردد، اما نتایج برخی مطالعات بیانگر آن است که تحریک گیرنده $GABA_B$ موجب افزایش اثر نوراپی‌نفرین و یا افزایش رهاسازی آن در هیپوکامپ و کورتکس می‌شود (فوجیمورا[22] و همکاران، ۱۹۹۹؛ شفنر و عثمانوویچ[23]، ۱۹۹۱؛ اوشیگوم[24]، نومورا[25] و تاناکا[26]، ۲۰۰۴؛ ساکاماکی[27]، نومورا[28]، یاماتو[29] و تاناکا، ۲۰۰۴؛ سوزداک[30] و جیانوتسوس[31]، ۱۹۸۵).

1- Nakagawa
2 - Ishima
3- Ishibashi
4 - Tsuji
5- Takashima
6 - Lloyd
7- Thuret
8 - Pilc
9- Gray
10 - Goodwin
11- Heal
12 - Green
13- Burman
14 - Tao
15- Auerbach
16 - Jolas
17- Nestler
18 - Esrayaud
19- Desrayaud
20 - Cryan
21- Mannoury la Cour
22- Fujimura
23- Shefner
24- Osmanovic
25- Nomura
26- Tanaka
27- Sakamaki
28- Nomura
29- Yamato
30- Suzdak
31- Gianutsos

لذا به طور خلاصه می‌توان نتیجه‌گیری کرد که گیرنده گابا B نقش دوگانه‌ای در فعالیت ضدافسردگی داروها بر عهده دارد، به‌طوریکه در مورد داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای، تجویز همزمان باکلوفن (آگونیست گیرنده گابا B) موجب افزایش اثر آن می‌گردد، در حالی که در مورد داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین تجویز همزمان باکلوفن اثرات ضدافسردگی آن را کاهش می‌دهد. این کاهش اثر به صورت افزایش زمان بی‌حرکتی دیده شد. این موضوع که گیرنده گابا B چگونه این اثرات متفاوت را بروز می‌دهد، موضوعی است که در مطالعات آینده می‌بایست روشن شود.

از محدودیت‌های روش‌شناختی این مطالعه به متغیر بودن پاسخ‌ها در آزمون شنای اجباری می‌توان اشاره کرد، به طوری که هرگونه آزمایش حداقل شامل ۱۵ نمونه بود. به علاوه، در این مطالعه آزمایش‌ها با تجویز داخل صفاقی داروها صورت گرفت که در مرحله بعد می‌توان با تجویز داخل مغزی داروها نتایج دقیق‌تری به دست آورد. ضمنا پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی با انجام آزمایش‌های مولکولی اثر داروهای ضدافسردگی بر تغییرات بیان mRNA و یا پروتئین گیرنده‌ها بررسی و بدین ترتیب مکانیسم عمل این دسته از داروها با دقت بیشتری روشن شود. همچنین باید اشاره کرد که اساس آزمون شنای اجباری، تجویز حاد داروهای ضدافسردگی می‌باشد، اما برای شبیه‌سازی دقیقتر آن با انسان پیشنهاد می‌شود تجویز مزمن این داروها نیز صورت پذیرد.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از همکاری سرکار خانم جمیله اسماعیلی و جناب آقای علیرضا پرتوآذر در این مطالعه، تشکر و قدردانی می‌شود.

دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۴/۲۶؛ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۹/۲۴

منابع

Amoroso, S., Schmid-Antomarchi, H., Fosset, M., & Lazdunski, M. (1990). Glucose, sulfonylureas, and neurotransmitter release: Role of ATP-sensitive K + channels. *Science, 247* (4944), 852-854.

Baldessarini, R. J. (1989). Current status of antidepressants: Clinical pharmacology and therapy. *Journal of Clinical Psychiatry, 50* (4), 117-126.

Baldessarini, R. J. (2001). Drugs and the treatment of psychiatric disorders: Depression and anxiety disorders. In A. G. Gillman, J. G. Hardman, & L. E. Limbird (Eds.), *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics,* tenth edition, (pp. 447-483). McGraw-Hill Press. New York.

Beasley, C. M., Masica, D. N., & Potvin, J. H. (1992). Fluoxetine: A review of receptor and functional effects and their clinical implications. *Psychopharmacology (Berl), 107* (1), 1-10.

Biala, G. (1998). Antidepressant-like properties of some serotonin receptor ligands and calcium channel antagonists measured with the forced swimming test in mice. *Polish Journal of Pharmacology, 50* (2), 117-124.

Bidzinski, A., Jankowska, E., & Pucilowski, O. (1990). Antidepressant-like action of nicardipine, verapamil and hemicholinium – 3 injected into the anterior hypothalamus in the rat forced swim test. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 36* (4), 795-798.

Bourin, M., Colombel, M. C., Malinge, M., & Bradwejn, J. (1991). Clonidine as a sensitizing agent in the forced swimming test for revealing antidepressant activity. *Journal of Psychiatry and Neuroscience, 16,* 199-203.

Burnman, K. J., Ige, A. O., White, J. H., Marshall, F. H., Pangalos, M. N., Emson, P. C., Minson, J. B., & Llewellyn-Smith, I. J. (2003). GABAB receptor subunits, R1 and R2, in brainstem catecholmine and serotonin neurons. *Brain Research, 970* (1-2), 35-46.

Catterall, W. A. (1995). Structure and function of voltage-gated ion channels. *Annual Review of Biochemistry, 65,* 493-531.

Catterall, W. A. (2000). Structure and regulation of voltage-goted Ca channels. *Annual Review of Cell and Developmental Biology, 16,* 521-555.

Chu, D. C. M., Albin, R. L., Young, A. B., & Penny, J. B. (1990). Distribution and kinetics of $GABA_B$ binding sites in rat central nervous system: A quantitative autoradioghraphic study. *Neuroscience, 34,* 341-357.

Coetzee, W. A., Amarillo, Y., Chiu, J., Chow, A., Lau, D., McCormack, T., Moreno, H., Nadal, M. S., Ozaita, A., Pountney, D., Saganich, M., Vega-Saenz de Miera, E., & Rudy, B. (1999). Molecular diversity of K+ channels. *Annals of the New Your Academy of Sciences, 868,* 233-285.

Czyrak, A., Mogilnicka, E. & Maj, J. (1991). Some central pharmacological effects of the calcium channel antagonist flunarizine. *Journal of Neural Transmission, General Section, 83* (3), 179-188.

Fujimura, S., Shimakage, H., Tanioka, H., Yoshida, M., Suzuki-Kusaba, M., Hisa, H., & Satoh, S. (1999). Effects of GABA on noradrenaline release and vasoconstriction induced by renal nerve stimulation in isolated perfused rat kidney. *British Journal of Pharmacology, 127* (1), 109-114.

Galzin, A. M. & Langer, S. Z. (1983). Presynaptic alpha 2-adrenoceptor antagonism by verapamil but not by diltiazem in rabbit hypothalamic slices. *British Journal of Pharmacology, 78* (3), 571-577.

Gothert, M. (1980). Serotonin-receptor-mediated modulation of Ca^{2+} -dependent 5-hydroxytryptamine releae from neurones of the rat brain cortex. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 314*, 223-230.

Gray, J. A., Goodwin, G. M., Heal, D. J., & Green, A. R. (1987). Hypothermia induced by baclofen, a possible index of GABAB receptor function in mice, is enhanced by antidepressant drugs and ECS. *British Journal of Pharmacology, 92* (4), 863-870.

Guo, W., Todd, K., Bourin, M., Hascoet, M., & Kouadio, F. (1996). Additive effects of glyburide and antidepressants in the forced swimming test: Evidence for the involvment of potassium channel blockade. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour, 54*, 725-730.

Henquin, J. C. (1978). D-glucose inhibits potassium efflux from pancreatic islet cells. *Nature, 271* (5642), 271-273.

Jolas, T., Nestler, E. J., & Aghajanian, G. K. (2000). Chronic morphine increases GABA tone on serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus: association with an up-regulation of the cyclic AMP pathway. *Neuroscience, 95* (2), 433-443.

Leonard, B., & Richelson, E. (2000). Synaptic effects of antidepressants. In P. F. Buckley & J. L. Wadington (Eds.), *Schizophrenia and mood disorders: The New Drug Therapies in Clinical Practice* (pp. 67-84). Boston: Butterworth-Heinemann.

Lloyd, K. G., Thuret, F., & Pilc, A. (1985). Upregulation fo gamma-aminobutyric acide (GABA) B binding sites in rat frontal cortex: a common action of repeated administration of different classes of antidepressants and electroshock. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 235* (1), 191-199.

Mannoury la Cour, C., Hanoun, N., Melfort, M., Hen, R., Lesch, K. P., Hamon, M., & Lanfumey, L. (2004). GABA(B) receptors in 5-HT transporter-and 5-HT1A receptor knock-out mice: further evidence of a transduction pathway shared with 5-HT1A receptors. *Journal of Neurochemistry, 89*(4), 886-896.

Marlens, J. R., Kwak, Y. G., & Tamkum, M. M. (1999). Modulation of Kv channel α/β subunit interaction. *Trends in Cardiovascular Medicine, 9*, 253-258.

Matsumoto, R. R. (1989). GABA receptors: are cellular differences reflected in function? *Brain Research Review, 14*, 203-225.

McKernan, R. M., & Whiting, P. J. (1996). Which GABAA receptor subtypes really occur in the brain? *Trends in Neurosciences, 19*, 139-143.

Nakagawa, Y., Ishima, T., Ishibashi, Y., Tsuji, M., & Takashima, T. (1996). Involvement of $GABA_B$ receptor systems in experimental depression: Baclofen but not bicuculline exacerbates helplessness in rats. *Brain Research, 741* (1-2), 240-245.

Nits, D., & Siegel, J. M. (1996). GABA release in posterior hypothalamus across sleep wake cycle. *American Journal of Physiology, 271*, 1707-1712.

Ogata, N., Yoshii, M., & Narahashi, T. (1989). Psychotropic drugs block voltage-gated ion channels in neuroblastoma cells. *Brain Research, 476* (1), 140-144.

Pollack, M. H., & Rosenbaum, J. F. (1987). Verapamil in the treatment of recurrent unipolar depression. *Biological Psychiatry, 22* (6), 779-782.

Pongs, O., Leicher, T., Berger, M., Roeper, J., Bahring, R., Wray, D., Giese, K. P., Silva, A. J., & Storm, J. F. (1999). Functional and molecular aspects of voltage gated K^+channel beta subunits. *Annals of the New York Academy of Science, 868*, 344-355.

Porsolt, R. D., Bertin, A., & Jalfre, M. (1977). Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Archives of International Pharmacodynamic Therapy, 229*, 327-336.

Redrobe, J. P., Pinot, P., & Bourin, M. (1996). The effect of the potassium channel activator, cromakalim, on antidepressant drugs in the forced swimming test in mice. *Fundamental and Clinical Pharmacology, 10* (6), 524-528.

Sakamaki, K., Nomura, M., Yamato, K., & Tanaka, J. (2004). GABA-mediated attenuation of noradrenaline release in the rat median preoptic area caused by intravenous injection of metaraminol. *Autonomic Neuroscience, 111* (1), 7-14.

Shefner, S. A., & Osmanovic, S. S. (1991). GABA-A receptors and the ionic mechanisms mediating their effects on locus coeruleus neurons. *Progress in Brain Research, 88*, 187-195.

Slattery, D. A., Desrayaud, S., Cryan, J. F. (2005). $GABA_B$ receptor antagonsits-mediated antidepressant-like behaviour is serotonin-dependent. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 312* (1), 290-296.

Wamsley, J. K., Byerley, W. F., McCabe, R. T., McConnell, E. J., Dawson, T. M., & Grosser, B. I. (1987). Receptor alterations associated with serotonergic agents: an autoradiographic analysis. *Journal of Clinical Psychiatry, 48*, S19-25.

Wooltorton, J. R., & Mathie, A. (1993). Block of potassium currents in rat isolated sympathetic neurones by tricyclic antidepressants and structurally related compounds. *British Journal of Pharmacology, 110* (3), 1126-1132.

Zunkler, B. J., Lenzen, S., Manner, K., Panten, U., & Trube, G. (1988). Concentration dependent effects of tolbutamide, meglitinide, glipizide, glibenclamide and diazoxide on ATP-regulated K^+ currents in pancreatic B-cells. *Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacolgy, 337* (2), 225-230.