

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/261251504>

# The effect of intra-VTA injection of Bupropion on submissive defensive aggressive behavior induced by electrical foot...

Article in *Pharmaceutical Sciences* · September 2010

CITATIONS

2

READS

12

4 authors, including:



[Firouz Ghaderi Pakdel](#)

Urmia University of Medical Sciences

68 PUBLICATIONS 258 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Heysieattalab S.](#)

Tehran University of Medical Sciences

8 PUBLICATIONS 5 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



The comparison between two different exercise training on early stages of colon cancer induced by DMH [View project](#)



Bupropion Pharmacology [View project](#)

## بررسی اثر تزریق بوپروپیون در درون هسته Ventral Tegmental Area (VTA) روی علایم خشونت تسلیم شونده تدافعی ناشی از شوک الکتریکی کف پای موش بزرگ سفید آزمایشگاهی

مینا مختاری هشتجین<sup>۱</sup>، صمد زارع<sup>۱</sup>، فیروز قادری پاکدل<sup>۲\*</sup>، سمیه حیثیت طلب<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup>گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران. <sup>۲</sup>گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۸/۱۱/۳، تاریخ پذیرش: ۸۹/۲/۸

### The effect of intra-VTA injection of Bupropion on submissive defensive aggressive behavior induced by electrical foot shock of rat.

Mokhtari hashtjin M.<sup>1</sup>, Zare S.<sup>1</sup>, Ghaderi Pakdel F.<sup>2\*</sup>, Heysieattalab S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Biology, Faculty of Science, Urmia University, Urmia, Iran<sup>2</sup>. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

Received: 23 Jan. 2010, Accepted: 28 Apr. 2010

**Objectives:** The term of aggression with different meaning applied to wide range of integrative behaviors. Two main classes of aggressive behavior include defensive and offensive. The defensive behavior is tactics for protection of vulnerable parts of body but offensive behaviors is defense against intruders. In the natural state defensive animals can flee from the territory but in restrained condition such as laboratory animals, they show flight, crouching, up right defensive posture. The VTA (Ventral Tegmental Area) with dominant dopaminergic neurons is widely implicated in psychotic disorders. Bupropion as an antidepressant agent is used for smoke cessation widely under FDA approval. The clinical data have showed that it can induce aggressive behavior as side effect. Despite clinical evidence, the mechanism of Bupropion on aggression is not known well. **Methods:** Rats defensive aggression were registered online and offline in control, sham and 3 doses of bupropion. Intra VTA injection was carried out by standard stereotaxic surgery. **Results:** Aggressive behaviors were only affected by 0.25 mg of bupropion and there were no significant difference between other groups. **Conclusion:** These data showed that bupropion have complex effect on aggression behavior. Bupropion can inhibit reuptake of dopamine and have effect on VTA neuronal activity for modulation of aggression.

**Key words:** Aggression, Bupropion, Ventral Tegmental Area, Electrical Foot Shock.

**زمینه و هدف:** خشونت معناهای گسترده ای دارد و طیف وسیعی از رفتار را شامل می شود. هسته VTA با غالبیت مدارهای نورونی دوپامینرژیک نقش گسترده ای در ناهنجاری های روانی ایفا می کند. بوپروپیون یک داروی ضد افسردگی که به صورت گسترده ای برای ترک سیگار استفاده می شود و تحت نظارت FDA می باشد. **روشها:** موشهای سفید آزمایشگاهی نژاد ویستار به ۵ گروه (کنترل، شاهد و تیمار دارویی با دوز ۰.۲۵، ۱.۲۵ و ۲.۵ mg/μl) تقسیم شدند. تزریق از طریق کانول هادی که طی جراحی استریو تاکسی و در شرایط استریل در هسته ی VTA مغز قرار گرفته بود انجام شد. گروه شاهد حامل دارو را دریافت کردند و گروه های تیمار دارویی دوزهای مذکور را دریافت کرده اند و گروه کنترل هیچ دارویی را دریافت نکرد. تمام گروه ها شوک الکتریکی کف پا را در درون جعبه استاندارد به صورت ۱ mA در ۲۰ ثانیه دریافت کردند، همچنین رفتار موشها توسط ۳ دوربین دیجیتال به مدت ۱۵ دقیقه ثبت می شد. **یافته ها:** نتایج نشان دادند که خشونت در گروه تیمار با کمترین دوز (۰.۲۵ mg/μl) کاهش یافت. در حالی که این رفتار با گروه های دیگر متفاوت بود. در سایر گروه ها رفتار خشونت با شدت بیشتری بروز کرد. **نتیجه گیری:** بوپروپیون در کنترل رفتار خشونت وابسته به دوز نیست. بوپروپیون یک آنتاگونیست استیل کولین است و این نشان می دهد که بوپروپیون می تواند در مهار کردن برخی چرخه های نورونی رفتار خشونت نقش داشته باشد.

**واژه های کلیدی:** خشونت، موش بزرگ آزمایشگاهی، هسته VTA، بوپروپیون، شوک الکتریکی

\*Corresponding Author: Firouz Ghaderi Pakdel, Assistant professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences. Urmia, Iran.

E-mail: info@fgpakdel.com URL: <http://www.fgpakdel.com>

\*نویسنده مسئول: فیروز قادری پاکدل، استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، صندوق پستی ۹۱۳۸- ارومیه، ایران. تلفن:

۰۹۱۴۴۳۲۴۳۲

## ۱- مقدمه

خشونت یک رفتار منحصر به فرد و تکامل یافته ای است که به منظور کمک به موجودات زنده در جهت رقابت و سازش بوده و در محافظت از خطراتی که امنیت یا منابع غذایی حیوان را به مخاطره می اندازند کاربرد دارد. خشونت مجموعه پیچیده از روابط فردی و اجتماعی است که ماهیت و زمان بروز خودش را تعریف میکند. این رفتار طیف وسیعی از بروز تغییرات نوروشیمیایی است که در بسیاری از هسته های مغزی رخ می دهد (۱،۲). رفتار خشونت در حیوانات و انسانها به ۲ صورت کاملاً متفاوت از نظر پدیدار شناسی بالینی و ماهیت نوروبیولوژی تعریف می شود (۳).

رفتار خشونت وابسته به گونه بوده و در مدل های درون و برون گونه ای تفاوت در حرکات، وضعیت ها، ژست ها و الگوهای رفتاری در بروز خشونت موثر است. با این وجود تقسیم بندی رفتار خشونت به ۲ گروه فرعی شامل رفتار تدافعی و رفتار تهاجمی مورد قبول بیشتر محققان می باشد (۴،۵).

رفتار تدافعی با یک حمله اولیه و تداوم حمله به قصد آسیب رساندن به طرف مقابل تظاهر می یابد. رفتار تدافعی بر خلاف رفتار تدافعی فاقد تهاجم اولیه است و قصد آسیب رساندن به طرف مقابل را در پی ندارد. شایان ذکر است که تفاوت های زیست محیطی نیز به عنوان عامل تعیین کننده نوع خشونت موثر هستند (۶). مدارهای نورونی که در ایجاد خشونت در پستانداران نقش دارند شامل، آمیگدال میانی، هیپوکامپ، ساقه مغز، هسته های میانی پشتی تالاموس، تگمستوم شکمی، هیپوتالاموس قدامی و بخشهای دیگری از مغز است (۷،۸). ناحیه تگمستال شکمی (VTA) به عنوان منبع اصلی نورونهای دوپامینرژیک، نقش مهمی را در تاثیرات دارویی و چرخه پاداش در مغز ایفا می کند.

همچنین نشان داده شده که در فرایند های مختلف احساسی حاصله از آمیگدال نقش دارد. همین طور در شرایط ترس و اجتناب نیز نقش ایفا می کند (۹،۱۲). در بروز خشونت برخی از هسته ها و نوروترانسمیتر های مترشحه در مغز نقش اساسی داشته و در بروز آن در مجموعه ایی از رفتارهای حیوانات افسرده به اثبات رسیده است (۲،۱۳). درمان افسردگی وابسته به عوامل مختلفی بوده و شاید نتوان برای افراد مختلف یک نوع داروی خاصی برای درمان آن تجویز نمود. در حقیقت مجموعه ای از داروهای تثبیت کننده حالت، ضد افسردگی، داروهای ضد روانگردان و بلوک کننده ها بر اساس شرایط افسردگی استفاده می شود. شواهدی

وجود دارند که نشان دهنده اثر کاهنده داروهای ضد افسردگی در کاهش خشونت می باشد (۱۴،۱۵). اثر داروهای ضد افسردگی بر روی خشونت به صورت یک پدیده عمومی مطرح شده است (۱۴،۱۶). آزمایشات و مشاهدات بالینی نقش کاهنده داروهای سروتونرژیک و نورآدرنرژیک را در ارتباط با کاهش خشونت تایید می کند. همچنین تغییرات رفتاری در افراد خشن با حالت های عصبی و پرتنش به سمت حالت های مثبت و با ثبات تر که تحت درمان با داروهای ضد افسردگی بودند دیده شده است (۱۴،۱۷). در عین حال مطالعات حیوانی نشان داده است که دریافت درون مغزی داروهای ضد افسردگی سبب تقویت پاسخ دهی به خشونت شده است (۱۴،۱۸،۱۹). بوپروپیون<sup>۱</sup> به عنوان یک داروی ضد افسردگی است که امروزه به طور وسیعی در ترک اعتیاد به سیگار تحت نظارت FDA<sup>۲</sup> کاربرد دارد (۲۰). مکانیسم اثر بوپروپیون در خشونت هنوز کاملاً شناخته شده نیست. این مطالعه با هدف بررسی امکان اثر بوپروپیون در درون هسته VTA مغز موش بزرگ آزمایشگاهی برای مشاهده خشونت حاصله از شوک الکتریکی کف پای موش طراحی و اجرا است.

## ۲- مواد و روش ها

### ۲-۱: حیوانات

موشهای نر نژاد ویستار (۱۵۰ تا ۳۰۰ گرم) که از مرکز نگهداری حیوانات دانشگاه ارومیه تهیه شده بودند در قفس های استاندارد با اندازه ۲۰×۲۰×۴۲ سانتیمتر و تحت شرایط مناسب نگهداری می شدند. چرخه نور و تاریکی ۱۲ ساعته (شروع از ساعت ۷ صبح) بوده و حیوانات به آب و غذای کافی به سهولت دسترسی داشتند. موشها به ۵ گروه شامل گروه کنترل، گروه شاهد، سه گروه تیمار دارویی با بوپروپیون دوزهای ۰/۲۵، ۱/۲۵ و ۲/۵ میلی گرم در میکرو لیتر به عنوان گروه تیمار دارویی ۱، ۲، ۳ تقسیم شدند. تمام پروتکل تحقیق و آزمایشات توسط کمیته نظارت بر موازین اخلاقی در پژوهشهای حیوانی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (UMSREC) بررسی و تایید شده و اجازه تحقیق توسط کمیته اخلاق در پژوهشهای پزشکی و زیستی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه صادر شده بود. در تمام مراحل اصول مراقبت

<sup>1</sup> Bupropion

<sup>2</sup> Food and Drug Administration

بعدی اطلس مغز موش بزرگ آزمایشگاهی پاکسینوس و واتسون بدست آمده و بر اساس همین مشخصات الکتروود تهیه و در موقعیت مناسب برای رسیدن دارو به هسته تعبیه می شد. کانول فوق به عنوان کانول راهنما بوده و از سر سوزن ۲۷G به عنوان سوزن تزریق استفاده می شد. کانول راهنما بصورت دو طرفه تعبیه شده و در حدود ۰/۵ میلی متر بالاتر از هسته تعبیه می شد تا دارو براحتی بطرف هسته هدایت شود. کانول راهنما توسط آکریل دندانپزشکی در روی استخوان جمجمه تثبیت شده و یک هفته بعد از جراحی به حیوانات دوره نقاهت داده می شد. جراحی های استریوتاکسیک تحت شرایط استریل انجام شده و برای جلوگیری از بروز عفونت های احتمالی مقداری آنتی بیوتیک در محل جراحی استعمال شده و نیز یک دوز متناسب با وزن حیوان به آنها تزریق می شد. حیوانات بعد از دوران نقاهت مورد بررسی قرار گرفته و در صورت عدم وجود عفونت یا سایر مشکلات برای شروع تست رفتاری آماده می شدند.

#### ۲-۵: دستگاه القاء شوک

سیستم شوک الکتریکی برای القای خشونت شامل جعبه ایی از جنس پلاکسی گلس در ابعاد ۲۸x۳۰x۲۵/۵ سانتیمتر بوده که کف آن از میله های استیل ساخته شده بود. کف این جعبه حاوی ۳۰ میله استیل با قطر ۷ میلی متر و با فاصله حدود ۱ سانتیمتر از هم قرار گرفته بودند. فاصله میله ها طوری بود که حیوانات نمی توانستند در روی یکی از میله ها بایستند. موشها به صورت جداگانه تست شده و در گروه های تیمار دارویی دارو ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش انجام می شد. قابل ذکر است که موش ها ۵ دقیقه قبل از شروع شوک در درون جعبه شوک قرار می گرفتند تا با شرایط آزمایش سازگار شوند. شوک وارده به موشها شامل جریان الکتریکی به میزان ۱mA بوده و به مدت ۲۰ ثانیه به کف پای حیوانات وارد می شد. رفتار حیوانات به مدت ۱۵ دقیقه بعد از شروع شوک ضبط و آنالیز می شد.

#### ۲-۶: روش آنالیز رفتار

مدل القای خشونت در حیوانات بوسیله شوک الکتریکی کف پا مدل مناسبی برای القای خشونت تدافعی در حیوانات آزمایشگاهی است. تزریق بوپروپیون سبب کاهش خشونت تدافعی در رت ها میشود. رفتارهای خشونت القا شده توسط جریان الکتریکی را به ۲ دسته اصلی تقسیم می کنند: رفتارهای تسلیم شدگی (Submissive behavior) و رفتارهای مقاومت کنندگی (Standing behavior).

و نگهداری و نیز روش های آزمایشگاهی توصیه شده معاهدات هلسینکی رعایت شده، بیهوشی و نیز کشتار حیوانات با حداقل درد همراه بود.

#### ۲-۲: دارو های مورد استفاده

بوپروپیون (اهدا شده توسط شرکت دارویی عبیدی - ساخت شرکت DiPharma ایتالیا) در ۳ دوز ۰/۲۵، ۱/۲۵ و ۲/۵ در درون هسته VTA توسط سرنگ هامیلتون تزریق می شد. گروه های تیمار دارویی به این ترتیب به سه گروه دوز بالا، دوز متوسط و دوز پایین تقسیم می شدند. در گروه شاهد سالین نرمال به عنوان حامل دارو تزریق شد و گروه کنترل هیچ تزریقی دریافت نکرد. تمام گروه ها در پروتکل جراحی یکسان بودند. تزریق در درون هسته VTA به صورت حجم ۱ میکرولیتر در فرصت زمانی ۱ الی ۲ دقیقه و حدوداً ۳۰ دقیقه قبل از شروع تست رفتاری انجام می شد. برای بیهوشی از مخلوط کتامین (Ketanest, Parke-20 mg/Kg, Davies, Freiburg, Germany) و گزایلازین (10 mg/kg, Rompun, Bayer, Leverkusen, Germany) استفاده می شد. نمکهای مورد استفاده برای تهیه بافر فسفات و سایر محلولها و فرمالین استفاده شده برای تثبیت بافتی و رنگهای لازم برای رنگ آمیزی مقاطع بافتی از شرکت Merck (Merck, Germany) تهیه شده بود.

#### ۲-۳: القاء رفتار خشونت

رفتار حیوان قبل و بعد از شوک الکتریکی توسط ۳ دیجیتالی که در ۳ موقعیت مختلف قرار داشتند ضبط می شد. شوک الکتریکی استفاده شده جریانی در حدود ۱mA داشت. همه حیوانات به مدت ۵ دقیقه برای سازگاری با محیط در جعبه شوک رها می شدند. رفتار حیوان از حدود ۵ دقیقه قبل از آزمایش و ۱۵ دقیقه بعد از شروع آزمایش ادامه داشت. در طول آزمایش رفتارهای برجسته ای چون: حمله، گاز گرفتن، تهدید کردن های غیرمستقیم، حالت های خشونت، و رفتارهای غیرخشن همچون راه رفتن، خود آرایی، حفر کردن مورد توجه بوده است. شدت بروز و میزان تکرار و تعداد دفعات زمان بروز هر رفتار مورد بررسی قرار گرفت.

#### ۲-۴: جراحی برای تزریق دارو در هسته VTA

موش ها توسط مخلوطی از داروی کتامین به همراه آتروپین و براساس پروتکل های استاندارد بیهوش می شدند. برای تزریق دارو در هسته VTA کانولهایی از سر سوزن تزریق و از جنس استیل (۲۳G) تهیه و در موقعیت هسته قرار می گرفت. برای هر موش مشخصات هسته VTA بر اساس شاخصهای سه

زمان تداوم رفتار، مدت زمان انتقالی بین رفتار ۱ و ۲ و تکرار و بازگشت به رفتارهای قبلی مد نظر بودند.

### ۳- نتایج

داده های مشاهده ایی نشان دهنده شباهتهای رفتاری بین ۴ گروه : کنترل، شاهد، تیمار با دوز زیاد و تیمار با دوز متوسط بوده در حالی که تفاوت چشمگیری در رفتارهای ثبت شده گروه تیمار با دوز کم مشاهده گردید. با توجه به حساس بودن ثبت رفتاری در ۵ دقیقه اول، این بخش به ۲ قسمت ۲/۵ دقیقه ای تقسیم شد.

مشاهدات نشان داد که بلافاصله بعد از شوک الکتریکی اولین رفتاری که در تمام گروه ها بروز میکند، رفتار غوزکردن (crouching) است و به دنبال آن رفتار کز کردن (submissive) رخ داده و سپس به رفتار عدم اعتماد به کف (up right posture) منتهی میشود که رفتار پایدارتری است. نکته مورد توجه این است که بروز رفتار تدافعی تسلیم شونده در تمام گروه ها رخ می دهد، تنها تفاوت در زمان بروز و شدت و تداوم آن است.

با توجه به نکات ذکر شده، گروه های کنترل، شم، تیمار دوز بالا و متوسط رفتارهای یکسانی بروز دادند که در جدول ۱ آورده شده است. رفتار حیوان در ۱۰ دقیقه ی اول بسیار شدید بوده و با گذشت زمان (بعد از ۱۲/۵ دقیقه ) از شدت آن کاسته می شود. در حالی که با توجه به داده ها دیده می شود که گروه آخر باز هم تفاوت چشمگیری در مقایسه با دیگر گروه ها دارد و رفتار در ۲/۵ دقیقه ی اول بروز کرده و به صفر تقلیل می یابد.

در رفتارهای تسلیم شدگی حیوان نسبت به شرایط حاکم خود را آسیب پذیر می بیند و توانایی بروز واکنش خاصی را مبنی بر تغییر شرایط حاکم در خود نمی بیند و ناچار رفتارهایی را از خود بروز می دهد که حالت تدافعی مثل قوز کردن و کز کردن (crouching)، عدم اعتماد به کف (up right posture)، جیغ کشیدن (ultra sound) را خود نشان می دهند. رفتارهای دسته دوم هرچند باز هم نمایانگر حالت تدافعی هستند اما تفاوتی اساسی نسبت به گروه اول دارند. رفتارهایی همچون : جستن راه فرار (flight) و دور زدن محوطه، اعتماد به کف، خودآرایی (Grooming) که نشان دهنده کنترل اوضاع توسط حیوان و حتی فایق آمدن بر ترس القا شده می باشد. برای آنالیز بهتر مدت زمان ۱۵ دقیقه ای ثبت شد از رفتار حیوانات این مدت به ۳ قسمت ۵ دقیقه ای تقسیم شد. این کار تفسیر کردن رفتار در هر بخش را راحت تر می کند و دقت کار را بالا می برد. در آنالیز رفتار های تسلیم شونده، ۳ رفتار عمده مورد توجه بودند:

۱- غوز کردن (crouching) که حالتی بود که حیوان بدن خود را گرد شده و بی حرکت در یک گوشه ی محوطه نگه می داشت، ۲- عدم اعتماد به کف (up right posture) رفتاری که در آن حیوان ایستاده و بی حرکت در حالی که دست ها بالاتر از زمین و در کنار هم نگاه داشته میشوند و سر حیوان کمی به سمت بالا با چشمان گاه بسته و گاه باز (مات شده) قرار می گیرد. ۳- کز کردن (submissive) که در واقع حد فاصل رفتاری بین حالت ۱ و ۲ است. در آنالیز رفتار در طول زمان نکاتی همچون: زمان بروز رفتار، مدت

جدول ۱: جدول زمان بروز رفتارهای تدافعی تسلیم شونده بر اساس گروه های تیمار

زمان (min)	گروه ها	۰ - ۲/۵	۲/۵ - ۵	۵ - ۱۵
کنترل	Crouching		Sub missive	Up right posture
شاهد	Crouching		Sub missive	Up right posture
تیمار دوز بالا	Crouching		Sub missive	Up right posture
تیمار دوز متوسط	Crouching		Sub missive	Up right posture
تیمار دوز پایین	Crouching + Up right posture+ Sub missive		-	-

### ۴- بحث

مختلفی از خشونت نقش دارند است. از طرفی آنتی دپرسانتها مهارکننده های طبیعی بازجذب آمین ها هستند. دارو درمانی

هسته ی VTA دارای نورترانسمیترهای دوپامینرژیک و سروتونرژیک و عامل های وابسته ای که در جنبه های

است (۲۳). برخی یافته‌ها نشان داده است که نوروترانسمیتر سروتونین و ناقلین آن نقش مهمی را در کنترل رفتار خشونت و وابسته به الکل و مدت زمان رفتار دارد. فاکتور اصلی کاهشده خشونت داروهای ضد افسردگی مربوط به تغییری است که این داروها در میزان فعالیت گیرنده 5-HT<sub>1A</sub> در اتو رسیپورهای پیش سیناپسی ایجاد می‌کنند (۲۴). هرچند که بلوکه کننده‌های بازجذب دوپامین/سروتونین هم نقش مهمی را در کاهش خشونت بازی می‌کنند اما تراکنش‌های بین هورمونی این مسئله را تحت تاثیر می‌گذارد.

مطالعات نشان می‌دهند که در زنان باردار جنبه‌های رفتاری مادرانه همچون: در آغوش کشیدن و لمس کردن و فعالیت‌هایی از این قبیل با دوز پایین از داروی **Amfonelic Acid** و دوز بالا از داروی **Fluoxetine** افزایش می‌یابد. خشونت با داروی **Amfonelic Acid** کاهش یافته و با داروی **Fluoxetine** در بعضی موارد افزایش می‌یابد. مهار کننده‌های دوپامین اثر شگرفی بر روی سطح اکسی توسین هیپوکامپ دارند در حالی که گیرنده‌های دینامیکی بیشتر تحت تاثیر مهارکننده‌های سروتونین هستند (۲۵).

در این تحقیق نیز نشان داده شده است که اگرچه بوپروپیون در استفاده‌های سیستمیک سبب کاهش خشونت شده اما در شرایط تزریق درون هسته مغزی **VTA** تنها در یکی از دوزها که آن هم کمترین دوز دارو بوده کاهش چشمگیر رفتار خشونت دیده شد و در سایر گروه‌ها هیچ تغییری در این رفتار دیده نشد.

## ۵- نتیجه گیری

با توجه به نتایج حائل به نظر می‌رسد تاثیر داروی بوپروپیون روی رفتار خشونت از پیچیدگی خاصی برخوردار بوده و با توجه به اینکه این دارو از طریق چندین سیستم نوروترانسمیتری عمل می‌کند، به نظر می‌رسد داروی بوپروپیون میتواند با برهم زدن تعادل ترشح و نیز ماندگاری چندین نوروترانسمیتر در سیناپس‌ها و نیز با تاثیر متفاوت روی گیرنده‌های نوروترانسمیترهای دوپامین، نورآدرنالین و سروتونین قادر به تغییر رفتار خشونت در حیوانات تحت خشونت می‌باشد.

اختلالات روانی و افسردگی و نیز استفاده از سایر داروهای مرتبط با آسیب‌های روانی جنبه‌ای عمومی دارد. البته استفاده از این داروها نسبت به دوز دریافتی و اثرات جانبی آنها تفاوت‌هایی نسبت به همدیگر دارند (۲۱).

داده‌های بالینی نشان می‌دهند که بعضی از داروهای ضدافسردگی سبب کاهش خشونت مزمن و خودآزاری میشوند (۲۲). بوپروپیون توانایی بلوکه کردن بازجذب دوپامین و نورآدرنالین‌ها را داشته و آنتاگونیست نوروترانسمیتر کولینرژیک است این دارو مهار کننده غیرانتخابی ناقلین دوپامین و نوراپی نفرین است و از طرفی پمپ‌های بازجذب هردو ترانسمیتر را مهار می‌کند. درخصوص اثرات داروی بوپروپیون روی برخی رفتارهای حیوانی مدل‌های مناسبی ارایه شده است ولی در خصوص اثرات این دارو روی رفتار اضطراب و خشونت مطالعات کمی صورت گرفته است. مطالعات در جوندگان نشان داده است که اثرات ایجاد شده بوپروپیون بصورت وابسته به دوز نبوده و روی برخی رفتارها در دوزهای مختلف اثرات متفاوتی را نشان داده است (A-C). اثر این دارو روی اضطراب بیانگر این مطلب است که تیمار حاد با دوز بالای توسط این دارو موجب بروز اثرات شبه اضطراب گشته در حالیکه تجویز طولانی مدت آن در همان دوز اثر مشابه را ندارد (D). یکی از مدل‌های ایجاد خشونت در حیوانات آزمایشگاهی ایزوله نگهداشتن ممتد آنها است. در این حالت وقتی در کنار موش ایزوله شده موشی که در جمع بوده قرار داده شود، رفتار خشونت مثل کشتن و یا حمله کردن بروز می‌کند. در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی تجویز بوپروپیون ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش خشونت حاصل از ایزوله نگهداشتن موش‌ها باعث می‌شود که موش‌های تحت تیمار رفتار کشتن موش‌های کوچک آزمایشگاهی را دیرتر نشان دهند (E). در صورتی که خشونت حاصل از تجویز کلونیدین باشد (که میران نورآدرنالین را در سیناپسها افزایش می‌دهد)، تجویز مزمن بوپروپیون در موش‌های دچار خشونت، تاخیر در بروز رفتار خشونت را تغییر نمی‌دهد (F). در مدل خشونت حاصل از شوک الکتریکی، **Molina** و **Cuadra** نشان دادند که دادن شوک الکتریکی به موش بزرگ آزمایشگاهی سبب القا یک سطح کم از خشونت در مقابل موش‌های شوک ندیده می‌شود. در برخی از این تحقیقات از داروهای ضد افسردگی برای تیمار استفاده شده و نتیجه گرفته شده است که کاهش در رفتار خشونت به دلیل تیمار دارویی با داروهای ضد افسردگی بوده

## References:

1. Bassarath L. Conduct disorder: a biopsychosocial review, *Can J. Psychiatry* 2001, 46: 609-616.
2. Manuck S. B., Kaplan J. R., Lotrich F. E. Brain Serotonin and Aggressive Disposition in Humans and Nonhuman Primates. In: *Biology of Aggression* (Ed R. J. NELSON). Oxford University Press, Inc. New York, 2006: pp. 65-113.
3. Vitiello B., Stoff D. M. Subtypes of aggression and their relevance to child psychiatry, *J. Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, 36: 307-315.
4. Cervantes M. C., Delville Y. Individual differences in offensive aggression in golden hamsters: a model of reactive and impulsive aggression? *Neuroscience* 2007, 150: 511-521.
5. Conn L. K., Crowne D. P. Instigation to Aggression, Emotional Arousal and Defensive Emulation. *J. Pers* 1964, 32: 163-179.
6. Blanchard R. j., Blanchard D. C., Takahashi L. Reflexive fighting in the albino rat: aggressive or defensive behavior? *Aggresswe Behav* 1977, 3: 145-155.
7. David J. T., Cervantes M. C., Trosky K. A., Salinas J. A. and Delville Y. A. neural network underlying individual differences in emotion and aggression in male golden hamsters. *Neuroscience* 2004, 126: 567-578.
8. Gregg T. R. and Siegel A. Brain, structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: implications for human aggression, *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001, 25: 91-140.
9. Passamonti L., Rowe J. B., Ewbank M., Hampshire A., Keane J., Calder A. J. Connectivity from the ventral anterior cingulate to the amygdala is modulated by appetitive motivation in response to facial signals of aggression, *Neuroimage* 2008, 43: 562-570.
10. Trimble M. R., Van Elst L. T. On some clinical implications of the ventral striatum and the extended amygdale, *Investigations of aggression, Ann N. Y. Acad Sci* 1999, 877: 638-644.
11. Albert D. J., Richmond S. E. Reactivity and aggression in the rat: induction by alpha-adrenergic blocking agents injected ventral to anterior septum but not into lateral septum, *J. Comp Physiol Psychol* 1977, 91: 886-896.
12. Chaurand J. P., Vergnes M. Mesencephalic ventral tegmentum and interspecific aggression behavior in rats, *J. Physiol, (Paris)* 1972, 65: Suppl: 217A-218.
13. Mucignat-Caretta C., Bondi M., Caretta A. Animal models of depression: olfactory lesions affect amygdala, subventricular zone, and aggression. *Neurobiol Dis.* 2004, 16: 386-395.
14. Bond A. J. Antidepressant treatments and human aggression, *Eur. J. Pharmacol* 2005, 526: 218-225.
15. Cherek D. R., Tcheremissine O. V., Lane S. D. *Psychopharmacology of Human Aggression: Laboratory and Clinical Studies*, In: *Biology of Aggression* (Ed. R. J. NELSON). Oxford University Press, Inc. New York, 2006: pp. 424-446.
16. Rampling D. Aggression: a paradoxical response to tricyclic antidepressants, *Am. J. Psychiatry* 1978, 135: 117-118.
17. Sheard M., Astrachan D., Davis M. Tricyclic antidepressant drugs: antagonism of effect of D-lysergic acid diethylamide (LSD) on shock elicited aggression, *Commun Psychopharmacol* 1977, 1: 167-173.
18. Maj J., Mogilnicka E., Klimek V., Kordecka-Magiera A. Chronic treatment with antidepressants: potentiation of clonidine-induced aggression in mice via noradrenergic mechanism, *J. Neural Transm* 1981, 52: 189-197.
19. Itil T. M., Wadud A. Treatment of human aggression with major tranquilizers, anti depressants, and newer psychotropic drugs. *J. Nerv Ment Dis* 1975, 160: 83-99.
20. Wilkes S. The use of bupropion SR in cigarette smoking cessation, *Int. J. Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008, 3: 45-53.
21. Alper K. R., Barry J. J., Balabanov A. J. Treatment of psychosis, aggression and irritability in patients with epilepsy, *Epilepsy Behav.* 2002, 3: 13-18.
22. Luiselli, J. K., Blew, P., Thibadeau S. Therapeutic effects and long-term efficacy of antidepressant medication for persons with developmental disabilities. Behavioral assessment in two cases of treatment-resistant aggression and self-injury. *Behav Modif* 2001, 25: 62-78.
23. Cuadra G. R., Molina V. A. Antidepressants reverse the inhibition of shock-induced aggression elicited by a prior inescapable shock, *Pharmacol Biochem Behav.* 1991, 40: 69-73.
24. Caldwell E. E., Miczek K. A. Long-term citalopram maintenance in mice: selective reduction of alcohol-heightened aggression. *Psychopharmacology (Berl)* 2008, 196: 407-416.
25. Johns J. M., Joyner P. W., McMurray M. S., Elliott D. L., Hoffer V. E., Middleton C. L., Knupp K., Greenhill K. W., Lomas L. M., Walker C. H. The effects of dopaminergic/serotonergic reuptake inhibition on maternal behavior, maternal aggression.
26. Cooper B.R., Hester T.J., Maxwell R.A. Behavioral and biochemical effects of the antidepressant bupropion (Wellbutrin): evidence for selective blockade of dopamine uptake in vivo, *J. Pharmacol Exp. Ther.* 1980, 215: 127-134.
27. Zarrindast M.R., Hosseini-Nia T. Anorectic and behavioural effects of bupropion, *Gen. Pharmacol*, 1988, 19: 201-204.
28. Zarrindast M.R., Hodjati M.R., Pejhan A., Soleimannejad E. Bupropion induces sniffing: a possible dopaminergic mechanism, *Eur. Neuropsychopharmacol* 1996, 6: 299-303.