

**INFLUENCE OF EARLY LIFE STRESS ON  
THE EFFECTS OF CARBAMAZEPINE AND LITHIUM  
IN THE ADULT RATS**

**EKAWIT THREENET**

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR  
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE (TOXICOLOGY)  
FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY**

**2000**

**ISBN 974-665-180-3**

**COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

TH  
E 331  
2000

**KEY WORDS** : EARLY LIFE STRESS/ ISOLATION REARED RAT/  
FORCED SWIMMING TEST/ OPEN FIELD BEHAVIOUR/  
CARBAMAZEPINE / LITHIUM

**EKAWIT THREENET** : INFLUENCE OF EARLY LIFE STRESS ON THE  
EFFECTS OF CARBAMAZEPINE AND LITHIUM IN THE ADULT RATS.

**THESIS ADVISORS:** NOPPAMARS WONGWITDECHA, Ph.D., SURIN PLASEN,  
M.D., Ph.D. 129 p. ISBN 974-665-180-3.

Early life stress (e.g. social isolation from weaning) produces behavioural and neurochemical alterations in the later life that may have relevance to the neurodevelopmental basis of neuropsychiatric disorders such as manic-depressive illness etc. The objectives of this thesis were to investigate the effects of early life stress on the forced swimming and open field behaviours and to compare the effects of the antimanic agents: carbamazepine and lithium on these behaviours in socially and isolation reared rats.

Male Wistar rats were reared from weaning either alone (isolation rearing) or in groups of five rats per cage (social rearing). After 5 weeks, these rats were tested individually for 5 min in either a glass cylinder containing 17 cm of water for the forced swimming test or a circular open field arena for the open field test.

The results demonstrated that drug free, isolation reared rats exhibited significantly less immobility and more struggling ( $P < 0.05$ ) in the forced swimming test than the socially reared rats. Moreover, the vehicle treated isolation reared rats showed locomotor hyperactivity, had a significantly larger number of rears, entered more frequently and spent longer time in the inner zone of an open field arena than the socially reared rats. Subchronic treatment with either carbamazepine (10, 20 and 40 mg/kg i.p.) or lithium chloride (50, 100 and 150 mg/kg i.p.) 24, 5 and 1 h before a 5 min forced swimming test produced a dose-related antidepressant-like effect (decrease immobility time and increase struggling) in socially reared rats. However, this effect was not observed in isolation reared rats. Chronic treatment with carbamazepine (10 mg/kg/day i.p.) or lithium chloride (50 mg/kg/day i.p.) once daily for 7, 14, 21 and 28 days consecutively still produced an antidepressant-like effect in socially reared rats but had no effects on isolation reared rats. For the open field test, the results showed that subchronic treatment with carbamazepine (10, 20 and 40 mg/kg i.p.) or chronic treatment with carbamazepine (10 mg/kg/day i.p.) for 28 days did not alter locomotor activity in neither socially nor isolation reared rats. However, subchronic treatment with lithium chloride (50, 100 and 150 mg/kg i.p.) produced a dose-related hypolocomotion effect in both socially and isolation reared rats. Chronic treatment with lithium chloride (50 mg/kg/day i.p.) for 28 days still produced hypolocomotion effect in both groups. The effects of subchronic and chronic treatment with lithium on the open field behaviour were more pronounced in socially, than in isolation reared rats.

These results indicate that the antidepressant-like effect of carbamazepine or lithium is not due to increased motor activity. Rearing rats in social isolation from weaning causes stress in the early stage of life which produces behavioural disturbances in the adult rats and decreases the antidepressant-like effect of carbamazepine and lithium. These abnormalities may reflex alterations of the central neurotransmission e.g., 5-HT, DA and NE etc. and/or the ion channels e.g.  $\text{Na}^+$  channels etc. in isolation reared rats.

4036170 GRTX / M: สาขาวิชา : พืชวิทยา; วท.ม. (พืชวิทยา)

เอกวิทย์ ตรีเนตร: อิทธิพลของความเครียดในวัยเยาว์ต่อการออกฤทธิ์ของยา carbamazepine และ lithium ในหนูเจอร์มูวีย์ (INFLUENCE OF EARLY LIFE STRESS ON THE EFFECTS OF CARBAMAZEPINE AND LITHIUM IN THE ADULT RATS) คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: นพมาศ วงศ์วิทย์เดชา Ph.D., สุรินทร์ พลเสน M.D., Ph.D. 129 หน้า. ISBN 974-665-180-3.

ความเครียดในวัยเยาว์ เช่น การเลี้ยงแยกเดี่ยวตั้งแต่หลังหย่านม ฯลฯ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพฤติกรรมและประสาทเคมีในวัยผู้ใหญ่ซึ่งอาจเป็นพื้นฐานต่อการพัฒนาไปสู่โรคจิตประสาท เช่น โรคคลั่ง-เศร้า (manic-depressive illness) ฯลฯ วิทยานิพนธ์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อค้นคว้าผลของความเครียดในวัยเยาว์ต่อพฤติกรรมถูกบังคับให้ว่ายน้ำและพฤติกรรมบนที่โล่งและเปรียบเทียบผลของยาด้านโรคคลุ้มคลั่ง carbamazepine และ lithium ต่อพฤติกรรมเหล่านี้ในหนูที่เลี้ยงรวมกลุ่มและหนูที่เลี้ยงแยกเดี่ยว

สัตว์ทดลองที่ใช้ได้แก่หนูตัวผู้พันธุ์ Wistar ที่เพิ่งหย่านม ถูกนำมาเลี้ยงแบบแยกเดี่ยวหรือแบบรวมกลุ่ม (5 ตัว/กรง) หลังจากนั้น 5 สัปดาห์ หนูเหล่านี้แต่ละตัวถูกนำไปทดสอบเป็นเวลา 5 นาที ในลักษณะก้าวรูปทรงกระบอกซึ่งบรรจุน้ำสูง 17 เซนติเมตร หรือ ในอ่างรูปวงกลม

ผลการวิจัยพบว่าหนูที่เลี้ยงแยกเดี่ยวซึ่งไม่ได้ฉีดยาแสดงพฤติกรรมลอยตัวอยู่นิ่ง (immobility) น้อยกว่าแต่ตะเกียกตะกาย (struggling) มากกว่าหนูที่เลี้ยงรวมกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.05$ ) ยิ่งไปกว่านั้นหนูที่เลี้ยงแยกเดี่ยวมีการเคลื่อนไหวมากผิดปกติ มีการยกขาหน้าขึ้นถี่กว่า มักจะเดินเข้าสู่ส่วนกลางของอ่างบ่อยกว่าและอยู่นานกว่าหนูที่เลี้ยงแบบรวมกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.01$ )

การฉีดยาแบบ 24, 5 และ 1 ชั่วโมงก่อนการทดสอบพฤติกรรมถูกบังคับให้ว่ายน้ำพบว่า carbamazepine (10, 20 และ 40 ม.ก./ก.ก.) หรือ lithium chloride (50, 100 และ 150 40 ม.ก./ก.ก.) ทำให้เกิดผลคล้ายฤทธิ์ต้านอารมณ์เศร้า (ฤทธิ์ลดระยะเวลาลอยตัวอยู่นิ่งแต่เพิ่มการตะเกียกตะกาย) โดยการออกฤทธิ์ขึ้นกับขนาดของยาในหนูที่เลี้ยงรวมกลุ่มแต่ผลเหล่านี้ไม่เห็นเด่นชัดในหนูที่เลี้ยงแยกเดี่ยว เมื่อทดสอบโดยการฉีดยาติดต่อกันทุกวันเป็นเวลา 7, 14, 21 และ 28 วัน พบว่า carbamazepine (10 ม.ก./ก.ก./วัน) หรือ lithium chloride (50 ม.ก./ก.ก./วัน) ยังมีฤทธิ์ต้านอารมณ์เศร้าในหนูที่เลี้ยงรวมกลุ่ม แต่ไม่มีผลต่อหนูที่เลี้ยงแยกเดี่ยว

การทดสอบพฤติกรรมบนที่โล่งพบว่า การฉีดยา carbamazepine (10, 20 และ 40 ม.ก./ก.ก.) แบบ 24, 5 และ 1 ชั่วโมงก่อนการทดลอง หรือ การฉีดยา carbamazepine (10 ม.ก./ก.ก./วัน) ติดต่อกันทุกวัน เป็นเวลา 28 วัน ไม่มีผลต่อการเคลื่อนไหวทั้งในหนูที่เลี้ยงรวมกลุ่มและหนูที่เลี้ยงแยกเดี่ยว แต่การฉีดยา lithium chloride (50, 100 และ 150 ม.ก./ก.ก.) 24, 5 และ 1 ชั่วโมงก่อนการทดลอง มีผลทำให้การเคลื่อนไหวช้าลงทั้งในทั้งหนูที่เลี้ยงรวมกลุ่มและหนูที่เลี้ยงแยกเดี่ยว โดยการออกฤทธิ์ขึ้นกับขนาดของยาและเมื่อฉีดยา lithium chloride (50 ม.ก./ก.ก./วัน) ติดต่อกัน 28 วัน ยังมีผลทำให้การเคลื่อนไหวช้าลงอย่างมีนัยสำคัญในหนูทั้งสองกลุ่ม ( $P < 0.05$ ) แต่ฤทธิ์นี้มีผลเด่นชัดในหนูที่เลี้ยงแบบรวมกลุ่มมากกว่าหนูที่เลี้ยงแยกเดี่ยว

ผลการวิจัยชี้ให้เห็นว่าฤทธิ์ต้านอารมณ์เศร้าของ carbamazepine หรือ lithium ไม่ได้เป็นผลเนื่องจากการเคลื่อนไหวเพิ่มขึ้น การเลี้ยงหนูแบบแยกเดี่ยวตั้งแต่หลังหย่านม ทำให้เกิดความเครียดในวัยเยาว์ซึ่งส่งผลทำให้เกิดพฤติกรรมที่ผิดปกติในหนูเจอร์มูวีย์และลดฤทธิ์ต้านอารมณ์เศร้าของยา carbamazepine และ lithium ความผิดปกติเหล่านี้อาจสะท้อนให้เห็นว่ามีการเปลี่ยนแปลงสารสื่อประสาท เช่น 5-HT, DA และ NE ฯลฯ และ/หรือ ion channels เช่น  $Na^+$  channels ฯลฯ ในระบบประสาทส่วนกลางของหนูที่เลี้ยงแยกเดี่ยว