

ارزیابی اثرات تداخلی (Interactive) داروهای آپومرفین و هالوپریدول بر روی امواج خودبخودی مغز رات در حالت بیهوشی

محسن علیپور* دکتر حجت اله علایی**

خلاصه:

نقش تغییرات نوروترانسمیترهای موجود در سیستم عصبی در بسیاری از فعالیتهای عصبی و اختلالات آن در حالت‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک، از طریق ثبت و آنالیز امواج مغزی تحت تأثیر داروهای آگونیست و آنتاگونیست امکان پذیر است. ما در این تحقیق، بخشی از اثرات سیستم دوپامینرژیک را بر روی امواج خودبخودی مغز، با استفاده از تزریق داخل صفاقی (IP) داروهای هالوپریدول و آپومرفین بصورت تک دوز (Single dose) و تداخلی (Interactive) در راتهای نرینه وزن ۲۲۰ - ۱۹۰ گرم توسط دستگاه فیزیوگراف و کامپیوتر PC؛ در حالت بیهوشی (توسط یورتان) مورد ارزیابی قرار دادیم. بر اساس نتایج ما هالوپریدول با دوز $50 \mu\text{g/kg}$ باعث افزایش توان (Power) امواج دلتا و مطلق و کاهش سایر امواج و بنابراین همزمانی امواج مغزی گردید. تزریق متعاقب آپومرفین با دوز 1 mg/kg ، برعکس هالوپریدول عمل کرد و امواج مغزی ناهمزمان شدند. با توجه به اینکه آپومرفین، آگونیست ترجیحی رسپتورهای D_2 میباشد بنظر میرسد که تزریق آپومرفین متعاقب هالوپریدول، با فعال نمودن رسپتورهای D_1 علاوه بر D_2 باعث تغییرات امواج مغزی در جهت همزمان شدن آنها گردیده است و هالوپریدول، آنتاگونیست غیر انتخابی رسپتورهای D_2 ، احتمالاً از طریق مهار این رسپتورها در جهت افزایش عمق بیهوشی بصورت همزمان شدن امواج مغزی عمل کرده است. بر این اساس شاید بتوان اظهار نظر نمود که برای کاهش عمق بیهوشی و خواب که بصورت ناهمزمان شدن امواج مغزی تظاهر پیدا میکند؛ فعال شدن رسپتورهای D_1 و D_2 هر دو لازم باشند.

واژه های کلیدی: ایران، زنجان، دانشگاه علوم پزشکی EEG - Sleep - Haloperidol - Apomorphine

مقدمه:

امواج مغزی در اثر تغییراتی که در جسم سلولی و دندریت نورونهای قشری مغز اتفاق می افتد بوجود می آید. (۴) این فعالیت الکتریکی خود بخودی مغز که در جریان استراحت کامل، فعالیت و حتی خواب وجود دارد، امواج مغزی یا الکتروانسفالوگرام (EEG) نامیده می شود. یک الکتروانسفالوگرام کامل شامل چهار موج الف، بتا، تتا و دلتا میباشد که دامنه (Amplitude) و فرکانس آنها بر حسب حالت روانی و محل ثبت متغیر است. گرچه امواج EEG در قشر مغز تولید میشوند، مدولاسیون آنها در حالت‌های مختلف عمدتاً ناشی از تاثیر ساختمانهای زیر قشری تشکیلات مشبک میباشد. (۵) طرحهای مختلف

* عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان

** دانشیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

زمینه مساعد جهت راهیابی به متدها و ترکیباتی که زمینه ساز تحقیقات بیشتر از جنبه پایه و بالینی جهت بررسی و حل پاره ای از مسائل فیزیولوژیک و پاتولوژیک سیستم عصبی باشد، مورد بررسی قرار دادیم.

مواد - وسایل - متدها :

مواد: داروی بیهوش کننده یورتان، هالوپریدول، آپومرفین، پارافین مایع، آب اکسیژنه.

وسایل: فیزیوگراف (Physiograph) مدل 1198A دارای اسیلوسکوپ کاتدی ساخت کمپانی Hewlett - Packard و مجهز به آمپلی فایر تفاضلی (Differential amplifier) و فیلترهای پایین گذر و بالا گذر جهت دریافت، تقویت و نمایش سیگنالها، کامپیوتر PC مجهز به چاپگر (Printer)، الکترودهای سیمی نقره‌ای پوشش دار (Diamel coated silver; Johnson, Mathy) و غیر قابل دپولاریزه شدن در مایعات بدن، ست جراحی و سایر وسایل معمول آزمایشگاهی و ملحقات دستگاهها.

روش کار :

در اجرای این تحقیق از راتهای نرگونه Wistar به وزن ۲۲۰ - ۱۹۰ گرم که در داخل قفسه مخصوص، با دمای ۲۷ - ۲۵ درجه سانتیگراد و نور متناوب ۱۲ ساعته و دسترسی کامل به آب و غذا نگهداری می شدند، استفاده شده است. تجویز داروها بصورت داخل صفاقی (IP) انجام شد. به منظور ثبت امواج مغزی بطور خلاصه مراحل زیر صورت گرفت.

بیهوشی عمومی حیوان توسط داروی یورتان بادوز ۱/۵g/kg انجام و تایید بیهوشی از طریق عدم جواب دهی به رفلکس پای عقب حیوان صورت گرفت و اقدامات بعدی شامل، تراشیدن سر حیوان، ایجاد برش در طول خط وسط سر، تراشیدن سطح جمجمه با تیغ

EEG که هر کدام به وضعیت رفتاری شخص مربوط است در قالب همزمان و ناهمزمان شدن بیان میشوند. همزمان شدن EEG را که توسط تحریک چندین ناحیه زیر قشری میتوان تولید کرد، در ارتباط با نوسانی است که دامنه زیاد و فرکانس نسبتاً کمی دارد. (High Voltage low frequency (HVLf) و ناهمزمانی، با جایگزینی یک طرح ریتمیک الکتروانسفالوگرافیک بوسیله فعالیت نامنظم و کم ولتاژ (LVHF) بر اثر تحریک سیستمهای حسی اختصاصی تا سطح مغز میانی تولید میشود و در آنجا از طریق شاخه های جانبی وارد سیستم مشبک صاعد میشود و از راه تالاموس و سیستم تضعیف کننده غیر اختصاصی تالاموس بطرف قشر مغز پیش میرود.

(۱ و ۶)

تغییرات EEG ناشی از اثر داروها، (Drug induced EEG changes) به دو دلیل از لحاظ تحقیقات علمی حائز اهمیت است. اولاً اینکه ممکن است بعنوان مدلهایی برای مطالعه خواص الکتروفیزیولوژیک الگوهای معینی از EEG بکار رود مثلاً ایجاد دوکهای نئوکورتکس توسط باریتوراتها و یا میتوان با مطالعه اثر داروها بر تغییرات EEG در حیوانات، آنها را بعنوان مدلهایی برای حالت های پاتولوژیک انسان مطرح ساخت. مثلاً ایجاد حملات صرع از طریق تجویز سیستمیک یا موضعی داروهای صرع زا، نمونه های شاخصی از این مدلهاست. ثانیاً تغییرات نوروفارماکولوژیکی اصولاً به قصد تعیین محل و نحوه عمل دارو بر اساس تغییرات EEG ناشی از اثر داروها انجام میشود (۲). برای مثال در این حالت محقق میخواهد بداند چرا هالوپریدول، دوکهای نئوکورتکس را ایجاد میکند و یا چرا آپومرفین امواج مغزی را ناهمزمان می کند ما در این تحقیق بخشی از اثرات سیستم دوپامینرژیک را بر روی EEG با استفاده از داروهای هالوپریدول و آپومرفین، به قصد ایجاد

دوز 1 mg/kg آپومرفین (IP) نشان داده شده است، که برعکس هالوپریدول بصورت کاهش بارز امواج دلتا و افزایش برجسته سایر امواج تظاهر پیدا کرده است. گراف شماره (۴) برگشت مجدد امواج به سمت سطح پایه (مشابه گراف (۱)) را بعد از گذشت ۲۰ دقیقه نشان میدهد. گراف شماره (۵) توان مطلق (A) و نسبی امواج مغزی را (B, C, D, E) تحت تاثیر هالوپریدول و آپومرفین نشان میدهد. بطوری که مشهود است آپومرفین باعث کاهش توان مطلق و توان نسبی امواج دلتا و افزایش توانهای نسبی سایر امواج گردیده است (محور افقی در دقیقه ۳۲ - ۱۶) و هالوپریدول اثر معکوس نشان داده است.

بحث و نتیجه گیری:

به منظور بررسی اثر داروهای مورد آزمایش بر روی امواج مغزی در حالت بیهوشی، جهت ایجاد یک سطح پایه تقریباً پایدار به لحاظ تغییرات امواج مغز، از داروی بیهوش کننده یورتان استفاده کرده ایم.

دو دلیل برای این کار وجود دارد، نخست آنکه متابولیزه شدن این دارو بسیار کند و با دوز کاربردی ما بصورت (IP) بیهوشی طولانی مدت ایجاد می کند. ثانیاً بیهوشی با این دارو برای مطالعات فیزیوفارماکولوژیکی که برای آزاد شدن میانجیهای عصبی و تنظیم آن بوسیله دارو ها انجام میشود بسیار مناسب است. زیرا یورتان جذب و آزاد شدن بسیاری از میانجی ها را در تالاموس و قشر مغز تغییر نمی دهد. (۷) به هر حال نمی توان اثرات تداخلی آنرا با دارو های مورد آزمایش از نظر دور داشت. بنابراین نتایج حاصله بیانگر اثرات متقابل داروی بیهوشی و داروی مورد آزمایش است. و چون شرایط یکسان است، اثر داروهای مورد آزمایش بر روی عمق بیهوشی از طریق تغییرات امواج مغز قابل ارزیابی است. طبق نتایج ارائه شده، مشاهده میشود که همزمانی

بیستوری تا نمایان شدن برگماولامبدا، ایجاد دو سوراخ توسط مته دستی به عمق $3 \text{ cm} - 2/5$ منطبق بر قشر حسی پیکری (Sensory motor cortex) در لبهای فرونتال و پاریتال، تثبیت سر حیوان توسط earbar، نصب و تثبیت الکترودهای مخصوص در سوراخهای سر حیوان که تا سطح سخت شامه (Dura mater) ادامه می یابد، اتصال الکترودها توسط سیمهای رابط و فیش های مربوط به دستگاه فیزیوگراف و سپس جهت آنالیز به کامپیوتر PC، فرو بردن یک الکتروود نوک تیز بعنوان الکتروود اتصال به زمین در عضلات پشتی گردن حیوان. در حدود نیم ساعت پس از اینکه امواج مغزی کاملاً ثبت شد (در صفحه مونیتور تغییرات امواج و نیز توان آنها بصورت ستونهای عمودی مشهود است)، هالوپریدول را تزریق و پس از ۱۵ دقیقه که پیک اثر آن ظاهر شد، امواج ثبت و سپس آنتاگونیست آن یعنی آپومرفین را تزریق و مجدداً به ثبت امواج مغزی جهت تجزیه و تحلیل آنها اقدام کردیم.

نتایج:

گراف شماره یک مورفولوژی امواج مغز و توان آنها را برحسب درصد بصورت ستونهای عمودی نشان می دهد که تحت تاثیر داروی بیهوش کننده یورتان با دوز $1/5 \text{ g/kg}$ بصورت داخل صفاقی تجویز شده است. و بعنوان یک سطح تقریباً ثابت و پایه برای بررسی اثر دو داروی دیگر یعنی آپومرفین و هالوپریدول مد نظر می باشد.

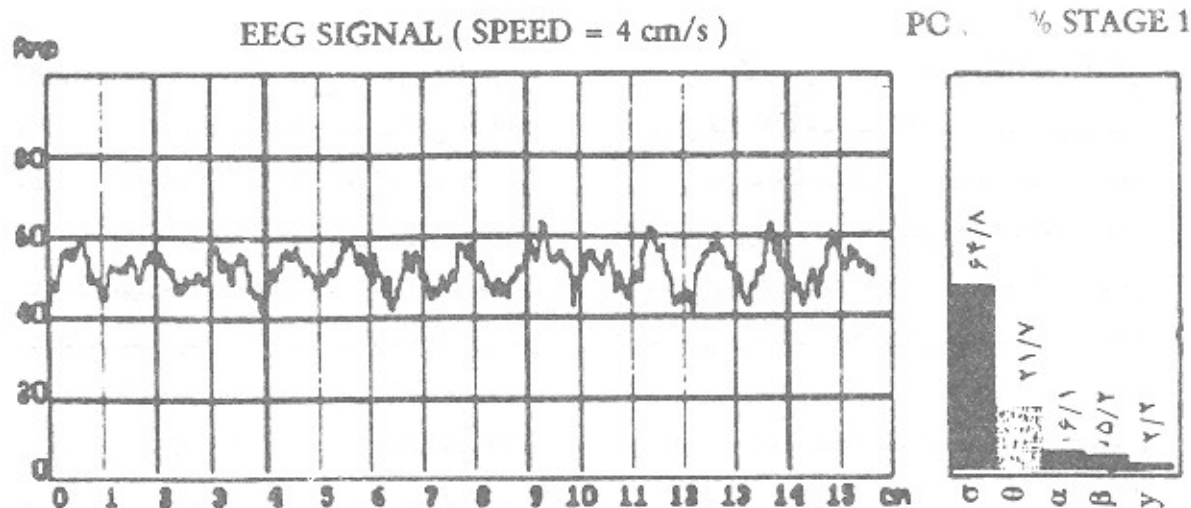
گراف شماره ۲ نتایج حاصل از تجویز هالوپریدول با دوز $50 \mu\text{g/kg}$ را نشان می دهد. به تغییر شکل امواج و تغییر درصد توان آنها که بصورت افزایش توان امواج دلتا بمیزان حدود ۱۰٪ و کاهش بارز امواج آلفا و تقریباً عدم تغییر بقیه امواج نمایان شده است توجه شود.

در گراف شماره ۳ تغییرات مذکور بدنبال تجویز

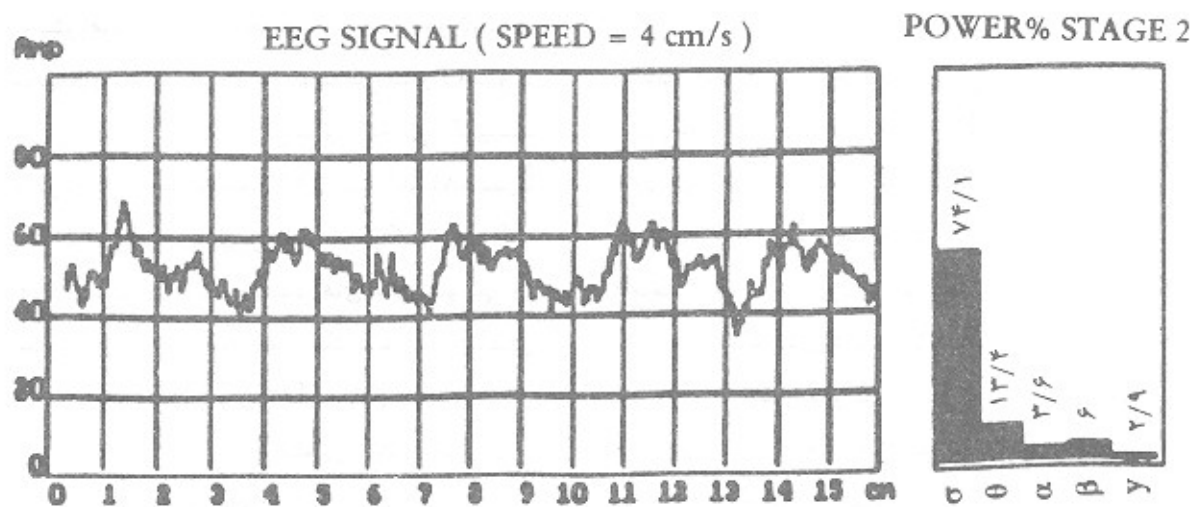
آپومرفین اگونست ترجیحی (preferential) رستپورهای D₂ میباشد (۷) نتایج حاصل در این بررسی قابل توجه است، لذا بنظر میرسد که در دوز ۱mg/kg این دارو توانسته است علاوه بر فعال نمودن رستپورهای D₂ رستپورهای D₁ را که لازمه بروز ناهمزمانی و حالت برانگیختگی میباشد (۱۰) را فعال نماید. در صورتیکه در دوزهای پایین تر از ۰/۲mg/kg که احتمالاً فقط رستپورهای D₂ را فعال می کند چنین اثری ندارد. (۸ و ۱)

تحریک یا ایجاد ضایعه در مناطق متعددی از سیستم عصبی از قبیل هسته های تالاموسی و تشکیلات مشبک، باعث تغییر امواج مغزی در جهت همزمان شدن و ناهمزمان شدن می شوند و طبق پیشنهاد محققان، در ناحیه قشر حسی - پیکری دو نوع سلول وجود دارد بنام سلولهای E (تحریکی) و I (مهاری)، فرکانس تخلیه سلولهای E در طی HVLF نسبتاً سریع و منظم و هنگام HVLF نسبتاً آهسته و نامنظم تر می شود. (این سلولها عمدتاً در لایه V قرار گرفته اند) و سلولهای I که در لایه III و V قرار دارند رفتاری مخالف سلولهای E دارند. افزایش عمق بیهوشی سبب کاهش فرکانس تخلیه سلولهای E میگردند در حالیکه در سلولهای I ابتدا یک افزایش فرکانس وابسته به دوز مشاهده گردیده و سپس فرکانس تخلیه بشدت کاهش می یابد. (۲ و ۱ و ۶) اینکه واقعا تغییرات نوروترانسمیترهای سیستم عصبی و یا دوزهای دارویی که مقلد آنها هستند چگونه و دقیقاً از چه مسیریایی اعمال اثر میکنند؛ نیازمند تحقیقات وسیع و همه جانبه می باشد و در همین ارتباط مطالعه اثرات متقابل سیستم های مختلف نوروترانسمیتری توسط مطالعات الکتروفیزیولوژی و بیوشیمیایی، و همچنین مطالعات داخل بطنی یا داخل هسته ای به کمک روش Sterotaxic، علاوه تکنیکهای همزمان EMG و EOG و EEG پیشنهاد میگردد.

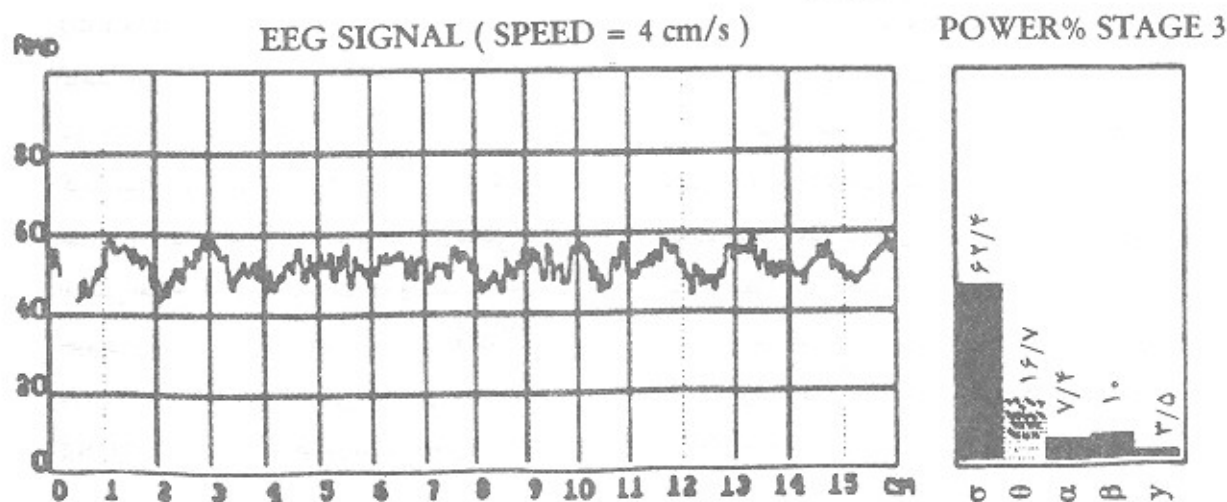
(Synchronization) امواج با دوز ۵۰ μ/kg هالوپریدول که عمدتاً بصورت افزایش power مطلق و power باند دلتا تظاهر می کند افزایش می یابد. (گراف شماره ۱ و ۵). توانهای نسبی سایر امواج بتا و بتا تغییر چندانی نکرده است. بنابراین بر اساس این نتایج عمق بیهوشی توسط هالوپریدول افزایش یافته است. تحقیقات، نتایج مشابهی با دوزهای بالاتر هالوپریدول (۱mg/kg - ۰/۱) گزارش کرده اند. (۸) با توجه به عدم تغییر توان امواج بتا و طبق گزارشات رسیده مبنی بر عدم تغییر یا کاهش خواب REM (بر اساس امواج بتا) در دوزهای بالاتر از دوز کاربردی ماو افزایش آن (خواب REM) بر اثر بلوک انتخابی رستپورهای D₁ (۸)، بنظر میرسد که در دوز کاربردی ما، هالوپریدول در حالت بیهوشی قادر به بلوک رستپورهای D₁ نباشد، زیرا هالوپریدول آنتاگونست غیرانتخابی رستپورهای D₂ میباشد. (۸) نهایتاً براساس قابلیت این دارو به واکنش با آلفا آدرنورستپورها و نیز رستپورهای سرو تونینی و استیل کولین (۹) ممکن است مکانیسم های دیگری غیر از بلوک رستپورهای D₂ مسئول افزایش عمق بیهوشی و همزمانی امواج مغزی باشد. آپومرفین، آگونست رستپورهای D₁ و D₂ (۸)، با دوز ۱mg/kg اثرات هالوپریدول را معکوس کرده است و باعث کاهش عمق بیهوشی و ناهمزمانی (Desynchronization) شده است که بصورت کاهش بارز توان مطلق و عمدتاً توسط کاهش توان باند دلتا و افزایش توانهای نسبی سایر امواج نمود پیدا کرده است (به گراف شماره ۳ و ۵ توجه شود و با گراف شماره ۲ و ۵ مقایسه گردد). با توجه به ارتباطی که بین افزایش امواج آلفا و فرآیند توجه و فعالیت حرکتی حیوان و نیز امواج بتا و ناهمزمان شدن EEG وجود دارد (۹) و بر اساس مطالعاتی که بادوزهای بالاتر از ۰/۲mg/kg این دارو صورت گرفته و از آنجا که



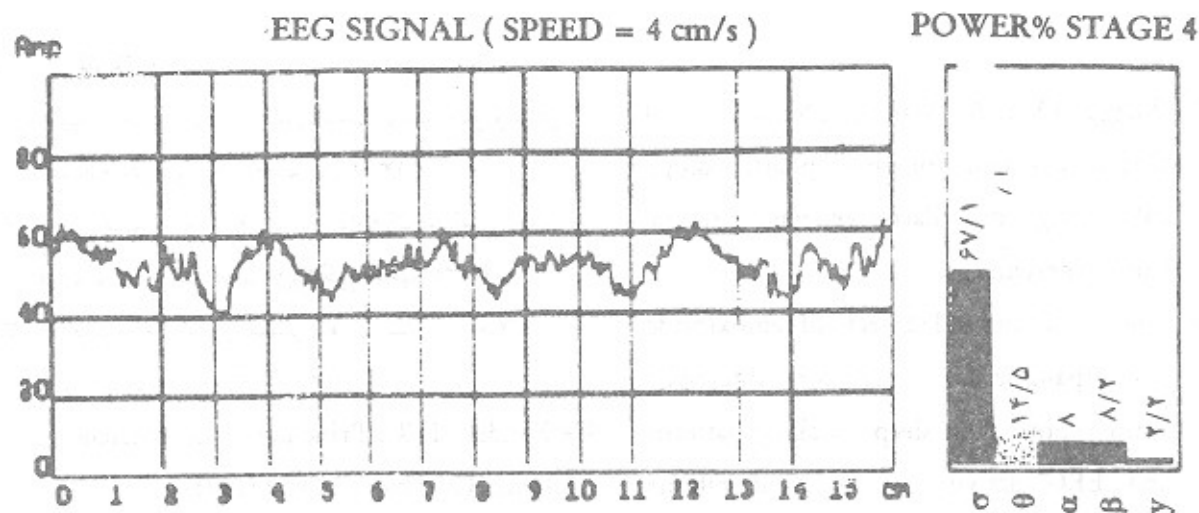
گرافیک شماره (۱): مورفولوژی و Power امواج مغزی بر حسب درصد تحت تأثیر دوز $1/5\text{g/kg}$ پورتان در رات.



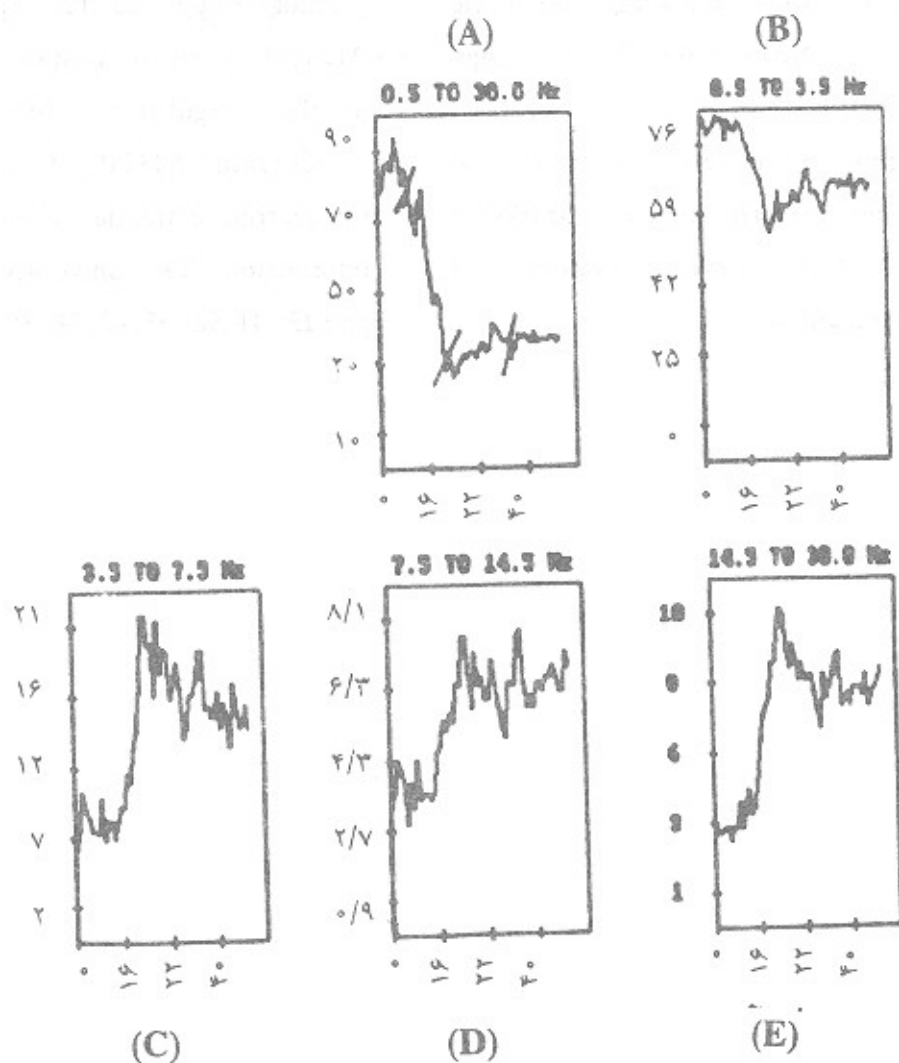
گرافیک شماره (۲): مورفولوژی و Power امواج مغزی بر حسب درصد تحت تأثیر دوز $50\mu\text{g/kg}$ هالوپریدول در رات
(با گراف شماره (۱) مقایسه شود).



گرافیک شماره (۳): مورفولوژی و Power امواج مغزی بر حسب درصد تحت تأثیر دوز 1mg/kg آپومرفین در رات (اثر
تداخلی با گراف شماره ۲ مقایسه شود).



گرافیک شماره (۴): برگشت امواج مغزی به حالت اولیه بعد از گذشت زمان ۲۰ دقیقه.



گرافیک شماره (۵): تغییرات امواج مغز در باندهای مختلف تحت تاثیر اثرات تداخلی آپورفین و هالوپریدول. A. توان مطلق و B و C و D و E توانهای نسبی هستند.

کتابنامه:

- ۱ - علیپور، م. پایان نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (۱۳۷۴).
- ۲ - بنی طباء، س. م. پایان نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (۱۳۷۳).
- ۳ - اوحدی، م. الکتروانسفالوگرافی، انتشارات اطلاعات، تهران، ص ۴۷ و ۶۵ (۱۳۶۸).
- 4 - Kandel , E.R ; Principle of neuroscience , elsener Co, chap : 50 - 52 (1991).
- 5 - Kapit , W ; Macey , R ; Meisami , E : the physiology coloring book , Murray printing Co , pp : 100 - 101 (copyright 1987)
- 6 - Alaei , H. A : an investigation of the effects of the regulatory brain levels of noradrenaline . 5 HTP and acetylcholine on the centripetal transfer of somatosensory information . Tesis university of shffield , pp : 15 , 41 , 52 , 55 , 62 , 74 , 80 .
- 7 - Maggi , Q .C A : Mali , A : Suitability of uretan anesthesia for physiopharmacological investigations . Part1 : general considerations experienta .
- 8 - Ongini , E and etal : Effects of remoxipride , a dopamine D2 - receptors antagonist antipsychotic , on sleep - waking patterns and EEG activity in rats and rabbits psychopharmacology 107 (2-3), (1992).
- 9 - Datta , S and etal ; long - term enhancement of REM sleep following cholinergic stimulation . Neuroreport. Oct ; 2 (10) , pp : 619 - 622 (1991).
- 10- Ongini , E and etal ; stimulation of dopamine D1 receptor by SKF38393 induced EEG desynchronization and behavioral arousal.