

ارزیابی اثرات داروهای آپومرفین و هالوپریدول بر روی خواب در رات

محسن علیپور^{۱*}، دکتر حجت‌الله غلانی^{۲*}

خلاصه:

یکی از روشهای ارزیابی نقش نور و ترانسمیترهای موجود در سیستم عصبی در فرایند خواب و بیداری، از طریق کاربرد داروها و ثبت و آنالیز امواج خودبخودی مغز است. ما در این تحقیق اثرات سیستم دوپامینرژیک را بر روی زمان خواب (Sleeping Time) و امواج مغزی (EEG) با استفاده از تزریق داخل صفاقی (IP) آپومرفین، اگونیست رسپتورهای D2 و D1 و هالوپریدول، آنتاگونیست غیر اختصاصی رسپتورهای D2 در راتهایی به وزن ۱۹۰-۲۲۰ گرم توسط دستگاه فیزیوگراف و کامپیوتر PC مورد ارزیابی قرار دادیم. بر اساس نتایج ما، هالوپریدول با دوز ۵۰ mg/kg خواب را افزایش داد، همچنین امواج EEG همزمان شده و Power مطلق افزایش یافت، بویژه افزایش در باند دلتا و کاهش آن در باند آلفا برجستگی بیشتری نشان داد که این موضوع مبین خواب آهسته یا عمیق می‌باشد. به نظر می‌رسد که هالوپریدول اثرات خواب‌آوری خود را از طریق مهار رسپتورهای D2 اعمال می‌کند، اگر چه ممکن است مربوط به واکنش آن با سایر رسپتورها از قبیل رسپتورهای سروتونین، آلفا آدرنورسپتورها و رسپتورهای استیل کولین باشد. آپومرفین اثرات دوگانه از خود نشان داد بطوری که در دوز ۰/۰۲ mg/kg خواب را افزایش داد ولی عمق خواب فقط به میزان اندک و غیر معنی‌داری افزایش پیدا کرد و خواب REM کاهش یافت. اما در دوز ۱ mg/kg زمان کل خواب و توان مطلق کاهش قابل توجهی نشان داد و به جز کاهش power در باند دلتا، در بقیه باندها افزایش power وجود داشت. تغییرات مذکور که با حالت برانگیختگی در حیوان مشهود بود مطابقت می‌کند. با توجه به اینکه آپومرفین اگونیست ترجیحی رسپتورهای D2 می‌باشد، بنظر می‌رسد که اثرات دوگانه آن مربوط به واکنش اولیه آن با رسپتورهای D2 در دوز پایین و تحریک ثانویه رسپتورهای D1 در دوز بالا باشد.

واژه‌های کلیدی:

ایران، زنجان، دانشگاه علوم پزشکی، Apomorphine، Haloperidol، Sleep، EEG

مقدمه

از پارامترهای مهم الکتروفیزیولوژی در	پدیده خواب و بیداری یک ریتم بیولوژیکی
ارزیابی خواب، الکتروانسفالوگرام (EEG) است	با دوره زمانی حدود ۲۴ ساعت و یک فرایند
که در حالت کامل شامل امواج آلفا، بتا، تتا و دلتا،	عصبی فعال است که توسط مراکز پراکنده‌ای در
هر کدام با فرکانس و دامنه مشخص می‌باشد (۱).	ساقه مغز که در ارتباط با دیگر مناطق مغزی عمل
عامل اصلی تشکیل این امواج به علت تغییراتی	می‌کند حفظ و کنترل می‌شود. در این ارتباط یکی

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

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

است که در جسم سلولی و دندريت نورونهای قشری اتفاق می افتد (۲).

از طرفی نور و ترانسسمیترهای موجود در سیستم عصبی از جمله دوپامین؛ تغییراتی بر روی امواج خودبخودی مغز، شامل فرکانس و دامنه این امواج اعمال می کند و همچنین باعث تغییراتی در فعالیتهای رفتاری حیوان مانند تحرک زیاد، لیسیدن دست و پا و یا بر عکس حالت سستی و خواب آلودگی می شود. مطالعاتی پیرامون تغییرات مذکور با استفاده از داروهای آگونیست و آنتاگونیست صورت گرفته است (۳). ما در این تحقیق اثرات سیستم دوپامینرژیک را بر روی زمان کل خواب (Sleeping time) و عمق خواب، توسط تغییر در غلظت نور و ترانسسمیتر دوپامین با استفاده از یک داروی آگونیست (آپومرفین) و یک داروهای آنتاگونیست (هالوپریدول) مورد ارزیابی قرار دادیم.

متد، مواد، وسایل

این تحقیق به دو روش انجام گرفته است.

۱- روش اندازه گیری زمان کل خواب (Sleeping Time). ۲- روش ارزیابی خواب از طریق EEG.

در اجرای هر دو روش از راتهای نر به وزن ۱۹۰-۲۳۰ گرم استفاده شده و داروها بصورت داخل صفاقی (IP) تجویز گردیده است. در روش اول، چون اثر القایی (Induction) دارو همراه با ماده بیهوشی تیوپنتال سدیم مورد نظر بود، لذا ابتدا حیوان را در داخل یک قفسه که کاملاً مشابه قفسه نگهداری حیوان است قرار دادیم و پس از مدتی که با شرایط موجود آداپته شد، دارو را

تزریق و پس از ۲۰-۱۵ دقیقه و مشاهده اثرات رفتاری حیوان متعاقب تزریق دارو، داروی بیهوشی کننده تیوپنتال را تزریق و سپس جعبه محتوی حیوان را بر روی دو کیسه پلاستیک مانند که برای اندازه گیری فشار خون از آن استفاده می شود و توسط دو لوله رابط به هم ارتباط دارند و از طرف دیگر به ترانسدوسر که خود به دستگاه فیزیوگراف متصل است قرار دادیم. این سیستم به نحوی عمل می کند که هر نوع تحرکی از طرف حیوان را به دستگاه انتقال می دهد.

بنابراین در تمام مدتی که حیوان در حال خواب است، بر روی کاغذ اسپرومتری، خطی کاملاً صاف توسط دستگاه ثبت می گردد. پایان زمان خواب توسط حرکات متوالی حیوان که بصورت انحرافاتی بر روی کاغذ ثبت می شود مشخص شد و سپس زمان دقیق خواب حیوان از روی کاغذ اسپرومتری محاسبه گردید.

روش دوم

این روش شامل دو مرحله است.

الف - مرحله بیهوشی، پس از بیهوش کردن حیوان با یورتان با دوز ۱/۵g/kg و تأیید بیهوشی از طریق جواب ندادن به رفلکس پای عقب و سپس ایجاد برش در طول خط وسط در سر حیوان و تراشیدن سطح جمجمه با تیغ پیستوری و نمایان شدن ناحیه برگما و لامبدا، توسط یک مته دستی دو سوراخ به عمق ۳-۲/۵ میلیمتر منطبق بر قشر حسی پیکری مغز در لبهای فروتال و پارتیال ایجاد می کنیم و پس از ثابت نمودن سر حیوان توسط earbar، الکترودهای مخصوص توسط گیره و پایه در سوراخهای سر حیوان که تا

سطح سخت شامه پیش می‌رود تثبیت می‌کنیم. یک الکتروود نوک تیز بعنوان الکتروود اتصال به زمین در عضلات پشتی گردن حیوان فروبرده و سپس الکتروودها را از طریق سیم‌های رابط و فیش‌های مربوطه به دستگاه فیزیوگراف و سپس جهت آنالیز به کامپیوتر PC وصل می‌کنیم و پس از حدود نیم ساعت و تثبیت امواج مغزی، به تجویز دارو و ثبت امواج مغزی اقدام می‌کنیم.

ب) مرحله هوشیاری: مراحل اولیه در این مرحله مشابه حالت بیهوشی است اما در اینجا از داروی تیوپنتال با دوز ۵۰ mg/kg استفاده می‌کنیم و نیز در اینجا برای الکتروود اتصال به زمین سوراخ دیگری در استخوان آهیانه ایجاد می‌کنیم و پس از جاگذاری و تثبیت الکتروودها توسط چسب قطره‌ای و بخیه زدن قسمی از پوست سر حیوان که قبلاً بریده‌ایم، مقداری سیمان دندانپزشکی بمنظور محکم شدن الکتروودها در محل می‌ریزیم و سپس حیوان را بمدت یک هفته تحت مراقبت قرار داده و پس از بهبودی حیوان، توسط یک سوکت، پین‌های تثبیت شده در سر حیوان را، توسط رابط‌ها و فیش‌ها به دستگاه و سپس به کامپیوتر PC جهت آنالیز امواج وصل می‌کنیم. لازم به ذکر است که در تمام مراحل آزمایش جهت محافظت سیگنال EEG در مقابل اثرات محیطی، حیوان در داخل یک قفس فایبرگلاس تیره که خود در یک قفس فلزی با ابعاد ۱۵۰×۸۰×۹۰ cm قرار دارد نگهداری می‌شود.

نتایج

بعد از تجویز داخل صفاقی هالوپریدول با دوز ۵۰ mg/kg، کاهش فعالیت حرکتی و اثرات

سداتیو دارو همراه با حالت سستی و خواب‌آلوده قابل مشاهده بود و بطوری که در جدول شماره ۱ دیده می‌شود زمان خواب (Sleeping Time) بطور قابل توجهی افزایش نشان می‌دهد ($P < 0.01$). این نتایج با نتایج حاصل از آنالیز امواج مغزی (EEG) مطابق جدول شماره ۲ و گراف شماره ۱ که مبین افزایش عمق خواب می‌باشد همخوانی دارد که در جدول ۲ بصورت افزایش امواج دلتا در حالت بیهوشی، کاهش معنی‌دار ($P < 0.1$) امواج آلفا در حالت هوشیاری ($P < 0.01$) و همچنین گراف شماره ۱ بصورت افزایش power مطلق و کاهش توانهای نسبی نمو پیدا کرده است.

آپومرفین بر روی زمان خواب اثرات دوگانه اعمال کرد، بطوری که در دوز ۰/۰۲ mg/kg باعث افزایش زمان خواب و در دوز ۱ mg/kg باعث کاهش معنی‌دار زمان خواب شد. جدول و گراف شماره ۱ ($P < 0.005$).

بوژه کاهش زمان خواب، با دوز ۱ mg/kg این دارو با فعالیت‌های رفتاری برجسته از قبیل تحرک و جنب‌وجوش زیاد و لیسیدن دست و پا توسط حیوان همراه بود. این نتایج با نتایج حاصل از آنالیز امواج مغزی (EEG) مطابقت می‌کند. بطوری که جدول شماره (۳ A,B) و گراف شماره (۳ و ۲) نشان می‌دهند، این دارو در دوزهای ۱ mg/kg و ۰/۰۲ دارای اثرات دوگانه و مخالف هم می‌باشد.

دوز ۰/۰۲ mg/kg در حالت‌های بیهوشی و هوشیاری با کاهش امواج بتا و افزایش غیر معنی‌دار بقیه امواج؛ اثرات خواب‌آوری خود را

نشان می‌دهد. اما در دوز ۱ mg/kg هم در حالت بیهوشی و هم در حالت هوشیاری امواج دلتا را کاهش داده است که مطابق گرافهای (۲ و ۳) بصورت کاهش power مطلق و افزایش توانهای نسبی تظاهر پیدا نموده است.

بحث و نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج حاصل از اثر هالوپریدول بر روی زمان خواب و تغییرات حاصله در EEG این نتیجه بدست می‌آید که این دارو یک آنتاگونیست غیر انتخابی رسپتورهای D2 می‌باشد (۴) ضمن اینکه باعث افزایش زمان کل خواب (Sleeping Time) می‌شود، افزایش عمق خواب را نیز به همراه دارد. دلایلی که برای این موضوع وجود دارند، همزمان شدن امواج مغزی همراه با افزایش power مطلق و بویژه افزایش power موج دلتا و کاهش توانهای نسبی بقیه امواج و کاهش Latency خواب با امواج آهسته می‌باشد. (جدول شماره ۲ و گراف شماره ۱). نتایج مشابهی با دوز بالاتر هالوپریدول (۱-۱۰ mg/kg) گزارش شده است (۵) بر اساس نتایج ما خواب REM تحت اثر دوز ۵۰ mg/kg هالوپریدول در حالت بیهوشی تمایل به کاهش و در حالت هوشیاری تمایل به افزایش نشان می‌دهد. لذا با توجه به گزارشهای رسیده مبنی بر کاهش یا عدم تغییر خواب REM در دوزهای بالاتر و افزایش آن بر اثر بلوک انتخابی رسپتورهای D1 (۵) بنظر می‌رسد که در دوز کاربردی ما، هالوپریدول در حالت بیهوشی قادر به بلوک رسپتورهای D1 نباشد. به هر حال با توجه به قابلیت توانایی این دارو به واکنش با آلفا

آدرنو رسپتورها و نیز رسپتورهای سرتونین و استیل کولین (۶) ممکن است مکانیسم‌های دیگری غیر از بلوک رسپتورهای D2 مسئول اثرات آن بویژه تغییرات خواب REM باشد. آپومرفین که یک داروی آگونیست رسپتورهای D1 و D2 می‌باشد (۵)، در این تحقیق در دوزهای ۱ mg/kg و ۰/۰۲ اثرات دوگانه از خود نشان داد. به این ترتیب که در دوز ۰/۰۲ mg/kg هم زمان کل خواب را افزایش داد و هم اندکی باعث افزایش عمق خواب شد. ولی این اثر در حالت بیهوشی نسبت به هوشیاری برجستگی کمتری نشان داد و کاهش امواج بتا در هر دو حالت، امواج مغزی را اندکی به سمت همزمان شدن سوق داد. که این وضعیت با اثر دوز ۰/۰۲ بر روی زمان خواب مطابقت دارد. اما دوز ۱ mg/kg اثراتی کاملاً متفاوت نشان داد بطوری که باعث افزایش فعالیت حرکتی حیوان و ناهمزمان شدن امواج مغزی گردید که بصورت کاهش بارز توان مطلق بویژه توان امواج دلتا و افزایش توانهای نسبی امواج آلفا و بتا تظاهر پیدا کرد، که مخصوصاً با توجه به ارتباط امواج آلفا و فعالیت حرکتی حیوان، توجیه کننده کاهش زمان خواب توسط این دوز از دارو و بروز رفتارهای کلیشه‌ای می‌باشد (۶). (جدول شماره ۳ و گرافهای ۲ و ۳) مطالعاتی که با دوزهای ۰/۵ و ۰/۲ mg/kg این دارو انجام شده نتایج مشابهی را بدست داده و اثرات سدا تیو این دارو تا دوز ۰/۲ mg/kg را مورد بحث قرار داده است (۶). مطالعات انجام شده با داروهای آنتاگونیست که اثر رسپتورهای D2 را بلوک می‌کنند ولی فعالیت رسپتورهای D1

را تغییر نمی دهند مانند سولپرید، نقش رستپورهای D1 را در ناهمزمانی EEG و برانگیختگی رفتاری مشخص کرده است (۷)، از طرف دیگر وقتی که رستپورهای D1 توسط داروی آنتاگونیست SCH ۲۳۳۹۰ بلوکه شود، آپومرفین، تولید آرامش و خواب می کند (۷) لذا با توجه به اینکه آپومرفین یک آگونیست ترجیحی (Preferential) رستپورهای D2 می باشد (۶) بنابراین بنظر می رسد که در دوز ۰/۰۲ mg/kg

فقط با رستپورهای D2 وارد واکنش می شود و برای اشغال رستپورهای D1 که لازمه بروز ناهمزمانی و رفتارهای کلیشه ای می باشد کافی نیست (مشابه اثری که با دوزهای پایین کوئین پرول قابل مشاهده است). اما در دوز ۱ mg/kg چون علاوه بر رستپورهای D2 رستپورهای D1 نیز تحریک می شوند، لذا رفتارهای کلیشه ای و ناهمزمانی امواج EEG که باعث کاهش زمان و عمق خواب می شوند تظاهر پیدا می کند.

جدول شماره ۱: اثرات داروهای آپومرفین و هالوپریدول بر روی زمان خواب در مقایسه با کنترل در رات

Sleeping Time

دارو	دوز (IP)	X+Sd کنترل	X+Sd تست
هالوپریدول	۵۰ μg/kg	۷۸/۸+۸/۲۴	۱۰۲/۹+۵ **
آپومرفین	۱۰۲ mg/kg	۷۸/۸+۸/۲۴	۱۲۲/۶+۱۴/۸ ***
آپومرفین	۱ mg/kg	۷۸/۸+۸/۲۴	۶۲/۹+۵/۶۱ ***

***p<0.01

*** P<0.005

جدول شماره ۲: اثرات داروی هالوپریدول بر روی امواج مغزی (ECOG) در حالت بیهوشی (A) و

هوشیاری (B) در رات

:(A)

n=6

IP دوز mg/kg	۵۰ μg/kg
امواج	d+Sd
دلتا	* ۵/۶۶+۲/۳۵
تتا	-۱/۹۳+۳/۰۲
آلفا	*** -۳+۰/۸۷
بتا	* -۱/۶۵+۱/۲۲

***p<0.005

* p<0.025

* p<0.05

(B):

n=6

mg/kg دوز IP	۵۰ mg/kg
امواج	d+Sd
دلتا	۰/۹۴+۲/۱۲
تتا	۰/۶۲+۲/۴۷
آلفا	*** -۳/۰۲+۰/۹۳
بتا	* ۲/۰۴+۳/۱۵

*** p<0.01

* p<0.05

جدول شماره ۳: اثرات داروی آپوموفین بر روی امواج مغزی (ECOG) در حالت بیهوشی (A) و هوشیاری (B) در رات
(A):

n=6

mg/kg IP دوز	۰/۰۲	۱
امواج	d+Sd1	d+Sd2
دلتا	۰/۲۵+۰/۴۹	* -۱۸/۶+۱۲/۵
تتا	۰/۳۸+۰/۶۴	*** ۱۱/۱۵+۸/۰۳
آلفا	۰/۰۵+۰/۱۸	*** ۴/۷۵+۳/۳۰
بتا	-۰/۰۱۶+۰/۱۹	*** ۲/۶۳+۱/۹۷

** P<0.01

(B):

n=6

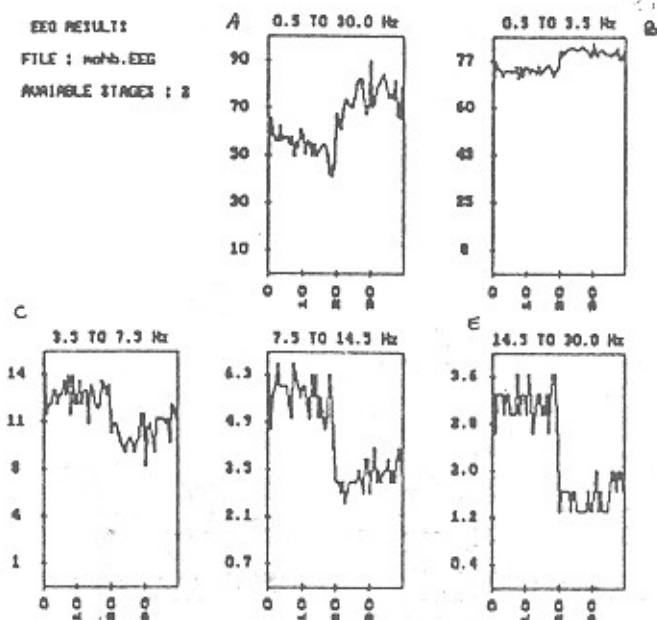
mg/kg IP دوز	۰/۰۲	۱
امواج	d+Sd1	d+Sd2
دلتا	۱/۵۶+۲/۲۲	*** -۴/۷۱+۱/۷۶
تتا	* ۱/۷۱+۲/۰۲	** -۴/۶+۳/۹
آلفا	* -۲/۴۶+۱/۹۳	* ۵/۳+۲/۷۸
بتا	*** -۳/۰۶+۱/۳۰	* ۳/۴۴+۲/۶

*** p<0.005

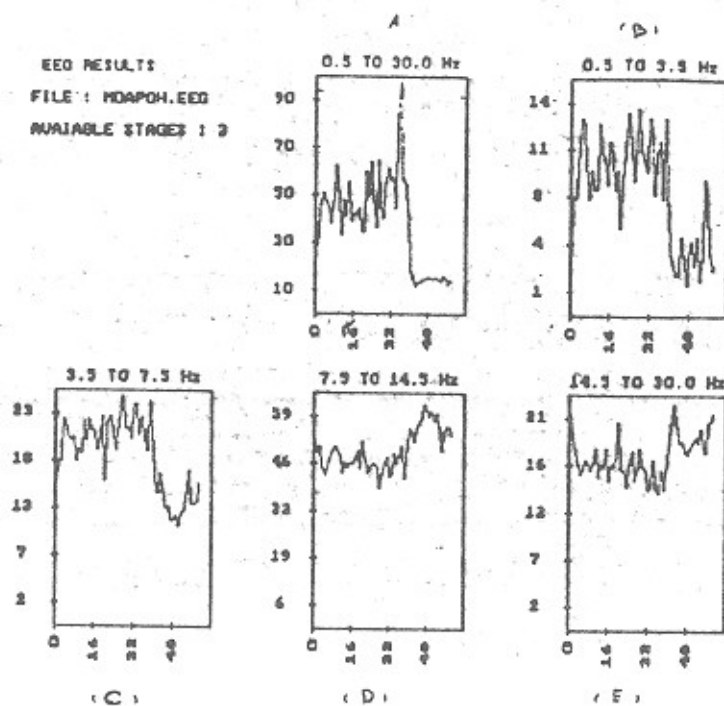
** p<0.01

*. p<0.025

*P<0.05

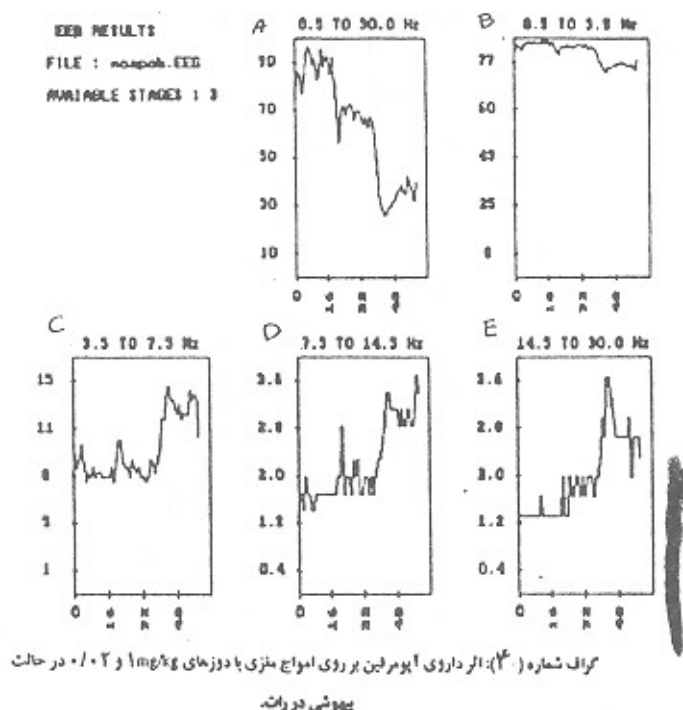


گراف شماره (۳): اثر داروی هالوپریدول بر روی امواج مغزی با دوز 0.5 mg/kg در حالت بیهوشی در رات
A: توان مطلق و B, C, D, E: توانهای نسبی امواج مغزی هستند.



گراف شماره (۴): اثر داروی آپومورفین بر روی امواج مغزی با دوزهای 1 mg/kg و 2 mg/kg در حالت
هوشیاری در رات.

A: توان مطلق و B, C, D, E: توانهای نسبی امواج مغزی هستند.



منابع و مأخذ

- ۱- زارعی، م، فخاریان، ا. «مقدمه‌ای بر علوم اعصاب و رفتار»، انتشارات آدینه، نشر علوم دانشگاهی، ص ۲۱۸-۲۰۳ (۱۳۷۶).
2. Kandel, E.R; Pricepel of neuroscience, elsenerco, chap, 50-52(1991).
3. Kropf, W; Kuschin SKY.K: Effect of dopamine D1 receptor on cortical EEG in the rat. Neuropharmacology. May; 39(5). pp . 493-500(1993).
4. Trampus, M; ongin, E: The dopamine receptor antagonist Sch 23390 enhances Rem sleep in the rat. Newopharmacology. May; 29(10), pp . 889-893(1990).
5. Ongini, E and et al : Effects of remoxipride , a dopamine D2 - receptors antagonist antiPSYchotic, on sleep - waking Patterns and EEG activity in rats and rabbits. Psychopharmacology 107(2-3) abstract(1992).
6. Datta, S and et al : Long - term enhancement of REM sleep following cholinergic stimulation. Neuroreport. oct; 2(10). pp 619-622(1991).
7. Ongini , E; Caporal ; Mossotti , M; Stimulation of dopamine D-1 receptor by SKF38393 induces EEG desynchronization and behavioral arousal. Sciences.oct.vol.37, pp.2327-2333(1985).