

بررسی اثر نالوکسان بر طول مدت تشنج ناشی از الکتروشوک درمانی

◇

**

*

چکیده:

الکتروشوک درمانی (ECT) جزء یکی از روش های بسیار موثر درمان بیولوژیک در اختلالات روانپزشکی به ویژه افسردگی درون زاء، اختلالات خلقی دو قطبی و اسکیزوفرنیا به شمار می رود. تاثیر درمانی آن مستلزم ایجاد یک تشنج جنرالیزه حداقل به مدت ۲۵ ثانیه می باشد و هر چه طول مدت تشنج بیشتر باشد تاثیر درمانی ECT نیز افزایش می یابد. عوامل متعددی بر طول مدت تشنج ناشی از ECT مؤثر هستند که از آن جمله میزان انرژی داده شده به بیمار، داروهای دریافتی توسط بیمار و اویپوئیدهای درون زا را می توان نام برد. هدف این مطالعه بررسی تاثیر داروی نالوکسان به عنوان یک آنتاگونیست اویپوئیدهای درون زا بر طول مدت تشنج ناشی از ECT می باشد. این مطالعه یک کارآزمایی بالینی است که بر روی ۶۰ بیمار غیر معتاد در دو گروه ۳۰ نفره که برای اولین بار تحت درمان با ECT قرار می گرفتند انجام شده است. به گروه مورد بلافاصله قبل از شروع بیهوشی ۲ میلی گرم نالوکسان به صورت وریدی تزریق شد ولی سایر شرایط از جمله دوز داروهای بیهوشی و میزان انرژی داده شده در دو گروه مورد و شاهد یکسان بوده است. بر اساس نتایج حاصله میانگین طول مدت تشنج در گروه شاهد ۲۱/۳ ثانیه و در گروه مورد ۲۷/۸ ثانیه بود ($P < 0/05$). با توجه به این که طول مدت تشنج به دنبال ECT مهم ترین فاکتور در میزان اثر درمانی آن می باشد. لذا، نالوکسان را به عنوان یک پیشنهاد و جهت افزایش طول مدت تشنج و نتیجتاً افزایش اثر درمانی ECT می توان مطرح نمود.

واژه های کلیدی: الکتروشوک، اویپوئید، تشنج، نالوکسان.

مقدمه:

ضد افسردگی، نورولپتیک ها، کربنات لیتیم و غیره) ابتدا به صورت تجربی و به دنبال تجربیات بالینی بر روی بیماران به اثبات رسید و پس از این مرحله بود که بررسی و تحقیق در مورد نحوه اثر الکتروشوک آغاز شد. در سال ۱۹۳۴ برای اولین بار تشنج درمانی (Convulsive therapy) برای معالجه بیماران psychiatric توسط von Meduna مورد استفاده قرار گرفت. او از یک روش فارماکولوژیک یعنی با تزریق کافور تشنج را بوجود

الکتروشوک درمانی (Electroconvulsive therapy=ECT) یک روش مداخله ای غیر فارماکولوژیک با اهمیت است که در درمان بیمارانی که از برخی اختلالات روانی (neuropsychiatric) شدید رنج می برند مؤثر می باشد زیرا برای چنین بیمارانی ECT یک روش درمانی مداخله ای مؤثر، مطمئن، سریع و کم خطر است (۱۱).
تاثیر مثبت درمان با ECT همانند بسیاری از موارد درمان در روانپزشکی (از قبیل درمان دارویی با داروهای

* استادیار گروه بیهوشی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد: بیمارستان آیت / ... کاشانی - گروه بیهوشی - تلفن: ۲۲۲۴۴۴۵-۰۳۸۱، (مؤلف مسئول).

** عضو گروه فیزیولوژی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.

◇ عضو گروه روانپزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.

شناخته شده anticonvulsant یا سبب افزایش مهار و یا کاهش تحریک فعالیت مغز می شوند. GABA یک واسطه شیمیایی مهاری در CNS پستانداران است و داروهایی که سبب انتقال گاباژیک از طریق رسپتورهای GABA می شوند (نظیر باربیتوراتها، بنزودیازپین ها) دارای اثرات anticonvulsant هستند (۲) علاوه بر سیستم گاباژیک، الکتروشوک ساخت نوراپی نفرین مغزی را افزایش می دهد و باعث تنظیم کاهشی (Down regulation) در گیرنده های β_1 -آدرنرژیک می شود. همچنین گزارش شده که الکتروشوک بر میزان فعالیت سیستم دوپامینرژیک و سروتونرژیک مغز تاثیر می گذارد (۲). تئوری های جدید اثر ECT بر واسطه های شیمیایی، محورهای غددی و فرآیندهای نورویولوژیک مغزی را مورد تاکید قرار می دهند اما با توجه به طیف وسیع اثر ECT در افسردگی، مانیا و غیره احتمالاً مکانیسم واحدی در همه حالات دخیل نیست (۱۱،۱).

همانطور که اشاره شد ECT دارای ماهیت ضد تشنجی است که در طول یک دوره درمانی سبب افزایش آستانه تشنج و کاهش طول مدت آن می شود (۱۸،۳). پاسخ دهی مناسب به ECT مستلزم ایجاد یک تشنج جنرالیزه حداقل به مدت ۲۵ ثانیه است (۶،۱) و تشنج هایی که طول مدت آنها کمتر از ۲۵ ثانیه باشند اثرات درمانی کمتری از تشنج های طولانی تر دارند. امروزه با استفاده از ترکیبات مختلف نظیر کافئین و آمینوفیلین (۱۸) طول مدت تشنج را افزایش می دهند. با این حال برای افزایش طول مدت تشنج متعاقب ECT تحقیقات متعددی به منظور شناخت ترکیبات دیگری که دارای چنین اثری هستند انجام شده و در حال انجام است. زیرا با توجه به مکانیسم های محتمل متعدد دخیل در مورد ECT و نقش هر کدام از آنها در بروز اثرات ضد تشنجی ECT چنین تصور می شود که با بلوکه

آورد و استفاده از روش الکتریکی جهت ایجاد تشنج در انسان برای نخستین بار در سال ۱۹۳۸ توسط Cerletti, Bini ابداع شد (۱۱). روش الکتریکی ایجاد کننده تشنج نسبت به روش فارماکولوژیک مورد استفاده توسط von Meduna قابل اعتمادتر است و با مقایسه هایی که بین ECT، ایجاد تشنج با دارو و تحریکات الکتریکی با شدت کمتر از آستانه تشنج (که باعث تشنج نمی شود) و ECT کاذب صورت گرفته این مدعا را ثابت می کند.

آنچه تاکنون اصل مسلم و قطعی در مورد اثر بخشی ECT شناخته شده این است که تاثیر این روش درمانی بستگی به ایجاد تشنجات تونیک - کلونیک دارد. اما به نظر می رسد که ایجاد تشنج با این که شرط لازم برای کارایی محسوب می شود، اما شرط کافی برای بهبودی نیست و عواملی چون گسترش فرایندهای تشنج را در حین درمان با الکتروشوک نیز مؤثر است (۱۵،۱۱). جالب ترین کاربرد ECT استفاده از آن در درمان اختلالات نورولوژیک مانند پارکینسون، سندرم نرولپتیک بدخیم و صرع مقاوم به درمان می باشد. استفاده از ECT باعث کاهش نیاز به داروهای ضد پارکینسون و در نتیجه کاهش عوارض آنها می شود (۱۵،۱۳،۸،۱). ECT همچنین مؤثرترین روش درمانی در دسترس برای بیمارانی است که به دلیل افسردگی شدید در بیمارستان ها بستری هستند و یک روش کنترلی مفید برای بیماران مبتلا به مانیا و اسکیزوفرنیا است (۱۱).

امروزه این باور و اعتقاد وجود دارد که اثرات درمانی ECT ناشی از تغییرات بیوشیمیایی و فیزیولوژیک در CNS است. به علاوه اثرات سودمند ECT نیازمند بکارگیری درمان های متعدد در یک دوره درمانی چند روزه است. در طی یک دوره درمانی ECT دارای اثرات ضد تشنجی (anticonvulsant) است که آستانه تشنج را بالا برده و مدت آن را کاهش می دهد و داروهای

اینکه کوتاه بودن طول مدت تشنج یک فاکتور مؤثر در تضعیف نتیجه حاصل از درمان با ECT است شناخت نقش سایر ترکیبات بر افزایش طول مدت تشنج بسیار مهم می باشد لذا در این تحقیق با تزریق نالوکسان بر روی تعداد نمونه بیشتری از تحقیقات قبلی و در سه گروه مختلف از مبتلایان به افسردگی اثر این آنتاگونیست عمومی (general) اوپیوئیدی بر طول مدت تشنج القایی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها:

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی است که در فاصله زمانی اردیبهشت تا شهریور ماه ۱۳۸۱ در بیمارستان هاجر شهر کرد و بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به یکی از انواع اختلالات روانپزشکی که برای اولین بار کاندیدای درمان با ECT بودند انجام شد. به منظور پرهیز از خطرات ناشی از تزریق نالوکسان، اعتیاد به مواد مخدر به عنوان تنها ملاک خروج از مطالعه در نظر گرفته شد. بیماران با روش نمونه گیری آسان انتخاب و به طور تصادفی ساده به دو گروه ۳۰ نفره مورد و شاهد تقسیم گردیدند.

تمامی بیماران مورد مطالعه از سه دقیقه قبل از بیهوشی اکسیژن صد در صد دریافت نمودند و سپس توسط ۲ mg/kg تیوپنتال سدیم و ۰/۵ mg/kg سوکسینیل کولین بیهوشی القا شده و در طول زمان بیهوشی تنفس با فشار مثبت با استفاده از اکسیژن صد در صد داده شد. به گروه مورد ۲ دقیقه قبل از شروع بیهوشی ۲ mg نالوکسان وریدی نیز تزریق شد. به گروه شاهد قبل از بیهوشی دارویی تجویز نشد. الکترودها به صورت دوطرفه روی شقیقه هر طرف گذاشته شد. الکترودها و محل نصب آنها بر روی جمجمه با محلول الکترولیت هادی الکتریسته مرطوب شدند. فاصله بین الکترودها کاملاً خشک بود تا جریان الکتریکی بین دو الکتروود برقرار نشود

و تغییر میزان فعالیت هر یک از آنها بتوان طول مدت تشنج را افزایش داد.

در جانوران الکتروشوک سبب افزایش فعالیت سیستم های اوپیوئیدی درون زامی شود (۲۱،۱۴) و این اثرات ضد تشنجی (anticonvulsant) الکتروشوک به طور نسبی بوسیله نالوکسان بلوک می شوند. این مطلب باعث شده تا محققین اثرات ضد تشنجی الکتروشوک را به فعال شدن اوپیوئیدهای درون زان نسبت دهند و اگر چنین پدیده ای در انسان نیز رخ دهد نالوکسان باید طول مدت تشنج را در درمان الکتروشوک (ECT) افزایش دهد (۲۱،۱۴).

Sperling و همکاران اثر تجویز دوز بالای نالوکسان روی طول مدت تشنج را بر روی بیمارانی که تحت درمان با الکتروشوک (ECT) بودند مورد بررسی قرار دادند و مشاهده کردند که مدت تشنج در گروه دریافت کننده نالوکسان مشابه گروه دریافت کننده سالین است (۱۷). در تحقیق انجام شده توسط Rasmussen نیز بین بیماران دریافت کننده نالوکسان (گروه تست) و گروه کنترل هیچ تفاوتی در EEG و یا طول حرکتی تشنج دیده نشد (۱۴) ولی در تحقیق Bausch و همکاران مشاهده شد که در رات های دریافت کننده U50488h، آنتاگونیست رسپتورهای کاپا - اوپیوئیدی، مدت تشنج کاهش یافت (۳). در حالی که نتایج تحقیق Manocha و همکاران نشان می دهد که اثرات ضد تشنجی الکتروشوک از طریق رسپتورهای K- اوپیوئیدی انجام می شود و نالوکسان در دوزهای بالا سبب بلوک این رسپتورها می شود (۱۲).

اگرچه شواهد روشنی از ارتباط ECT با فعالیت اوپیوئیدی درون زان در سایر گونه های جانوری وجود دارد ولی در مورد نقش این ترکیبات در انسان مطالعات و داده های اندک و متناقض با نتایج به دست آمده از تحقیقات جانوری موجود می باشد. نظر به

زیرا باعث عدم تاثیر ECT می گردد. جهت ارزیابی تشنج و طول مدت آن، مدت زمان پرش های عضلانی طی فاز کلونیک یک حمله تشنجی با مشاهده مستقیم محاسبه شد.

داده های به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون های آماری توصیفی و t-test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

نتایج:

حجم نمونه انتخابی اولیه برای مطالعه ۶۰ بیمار در ۲ گروه سنی یکسان ۳۰ نفره بود. ۲ نفر از خانم ها به دلیل عدم رضایت به ادامه همکاری، از مطالعه حذف شدند و نهایتاً مطالعه بر روی ۵۸ نفر شامل ۳۰ نفر مرد و ۲۸ نفر زن با میانگین سنی ۳۰ سال انجام شد. از کل افراد مورد مطالعه، ۳۴/۵ درصد مبتلا به اختلال دو قطبی (۱۰ نفر)، ۳۴/۵ درصد مبتلا به افسردگی اساسی (۱۰ نفر) و ۳۱ درصد مبتلا به اسکیزوفرنیا (۹ نفر) بودند.

توزیع جنسی در جمعیت مورد مطالعه در هر دو گروه مورد و شاهد به صورت ۱۵ نفر مرد و ۱۴ نفر زن بود. میانگین طول مدت تشنج بعد از ECT بر حسب ثانیه در گروه شاهد $21/9 \pm 5/4$ و برای گروه مورد "t"، طول مدت تشنج با اختلاف معنی داری در افراد دریافت کننده نالوکسان به نسبت گروه شاهد افزایش یافته است. بر مبنای نتایج این مطالعه هیچ رابطه معنی داری در میزان افزایش مدت تشنج بعد از تزریق نالوکسان بر حسب سن و تشخیص بالینی بیماران دیده نشد.

بحث:

این مطالعه به منظور مشاهده اثر نالوکسان بر طول تشنج ناشی از ECT انجام شد. از ۵۸ بیمار با تشخیص

اختلالات روانی کاندیدای دریافت ECT، ۲۹ بیمار در گروه شاهد و ۲۹ بیمار در گروه مورد قرار داشتند. هر دو گروه (شاهد و مورد) شامل ۱۵ نفر مرد و ۱۴ نفر زن بود. طول مدت تشنج به صورت کلینیکی محاسبه شد. مقایسه آماری داده های به دست آمده بوسیله آزمون "t"، نشان دهنده افزایش معنی دار طول تشنج در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد بود. بنابراین نالوکسان با دوز ۲ mg دارای یک اثر معنی دار در طول مدت تشنج حاصل از ECT در این بیماران بود.

تصور می شود که ECT بر پاسخ های موسکارتینی کلینرژیک و دوپامینی در سیستم اعصاب مرکزی تاثیر دارد. به طوری که الکتروشوک در جانوران باعث افزایش سریع غلظت دوپامین در قشر فرونتال و استریاتوم می شود. این در حالی است که فعالیت موسکارتینی را در بعضی نواحی سیستم اعصاب مرکزی کاهش می دهد. این دو اثر ایجاد شده توسط الکتروشوک به طور توأم توجیهی برای اثرات ضد پارکینسونی ECT در انسان است (۱۱). اگر چه تئوری های جدید اثر ECT بر واسطه های شیمیایی، سیستم های آندوکراین و فرآیندهای نورویولوژیک مغزی را مورد تاکید قرار می دهند اما با توجه به طیف وسیع اثر ECT در افسردگی، مانیا، کاتاتونی و غیره احتمالاً مکانیسم واحدی در همه این حالات دخیل نمی باشد (۱،۵،۱۱).

با وجود اینکه الکتروشوک تشنج زا است اما نتیجه کلی درمان طولانی با تشنجات الکتریکی، افزایش آستانه تشنج و خواص ضد تشنجی این روش درمانی است (۱،۱۱،۱۸) برخی معتقدند که این اثر پارادوکس ضد تشنجی ECT در واقع مکانیسم اصلی ضد افسردگی آن محسوب می شود. شاید خود تشنج اثر ضد افسردگی نداشته باشد بلکه مکانیسم های مغزی که متعاقب تشنج برای مهار آن بکار می افتند نهایتاً اثر ضد افسردگی داشته باشند (۱). در جانوران نشان داده شده است که

الکتروشوک فعالیت سیستم های اویوئیدی درون زا را افزایش می دهد (۱۴،۱۰).

در تحقیق Bausch و همکاران مشاهده شده است که U50488h آگونیست رسپتورهای کاپا، در رات ها سبب کاهش مدت تشنج می شود (۳). در موش، پنتازوسین دارای اثر ضد تشنجی است. این دارو به عنوان یک آگونیست روی رسپتورهای اویوئیدی و به عنوان یک آگونیست نسبی روی *k*-رسپتورها عمل می کند. Monocha و همکاران مشاهده کردند که نالوکسان در دوز بالا (1 mg/kg) به طور کامل اثر ضد تشنجی پنتازوسین را آنتاگونیزه می کند. در حالی که دوزهای پائین آن (0/1 mg/kg) فاقد چنین اثری است. این مطلب نشان می دهد که مکانیسم عمل پنتازوسین به عنوان یک ضد تشنج اویوئیدی احتمالاً با فعالیت رسپتورهای *k*- اویوئیدی انجام می شود (۱۲). این یافته ها تا حدی نتایج Berman و Adler را تأیید می کند (۴) اگر چه آنها اثر ضد تشنجی پنتازوسین را مشاهده کردند ولی نتوانستند نشان دهند که این اثر توسط دوز بالای نالوکسان آنتاگونیزه می شود. البته در مطالعه Monocha دوزهای بالای نالوکسان (5 و 1 mg/kg) نه تنها اثر ضد تشنجی پنتازوسین را آنتاگونیزه کرده بلکه سبب افزایش میزان مرگ جانوران در نتیجه تشنج حاصل از الکتروشوک نیز شد (۱۲).

در مطالعات دیگری نیز چنین نتایج متفاوت در مورد بلوک و آنتاگونیزه کردن اثر ضد تشنجی آگونیست های اویوئیدی توسط دوزهای مختلف نالوکسان گزارش شده است. به عنوان مثال Tartella و همکارانش مشاهده کردند دوز بالای نالوکسان (10 mg/kg) به طور کامل اثر ضد تشنجی U50488، آگونیست *k*- اویوئیدی، را در رات آنتاگونیزه می کند. اما دوز پائین آن قادر به انجام

این عمل نمی باشد (۱۹). در تحقیق Frey نیز نشان داده شد که اثرات ضد تشنجی داروی nalbuphine در موش به طور کامل توسط دوزهای بالای نالوکسان (1 mg/kg) اما نه در دوز پائین بلوک می شود (۷). مشاهدات فوق بیانگر این نکته است که نالوکسان در دوزهای بالا با بلوک رسپتورهای *k*- اویوئیدی سبب افزایش طول تشنج می شود و بنابراین اثر ضد الکتروشوک ترکیبات اویوئیدی را آنتاگونیزه می کند. از طرف دیگر در تحقیقاتی که بر روی سایر رسپتورهای سیستم اویوئیدی انجام گردیده، مشخص شده که دوزهای کمتر از 1 mg/kg نالوکسان که به صورت محیطی (peripheral) داده شود و دوز 10 µg آن به صورت تزریق مرکزی به طور انتخابی پاسخ های با واسطه رسپتورهای *mu* را آنتاگونیزه می کند (۲۰،۱۱).

در مجموع این مطالعات نشان می دهد که تحریک رسپتورهای کاپا در مغز منجر به حفاظت تشنج حاصل از الکتروشوک می شود و پیشنهاد می کند که احتمالاً یک سیستم *k*- اویوئیدی درون زا در تنظیم تحریک پذیری مغز در جانوران مورد آزمون دخالت دارد. از طرف دیگر با تحقیقات انجام شده با استفاده از اغلب آگونیست ها و آنتاگونیست های رسپتورهای *mu* و *delta* اویوئیدی، پیشنهاد شده که در رات ها تشنج ناشی از انکفالین به طور اختصاصی بوسیله رسپتورهای اویوئیدی و نه توسط سیستم اویوئیدی *delta* میانجی گری می شود (۲۰).

در این تحقیقات که تاثیر نالوکسان به عنوان یک آنتاگونیزه کننده اثرات ضد تشنجی بررسی شده، مشاهده می شود که این خاصیت در دوزهای بالای نالوکسان ایجاد می شود و دوزهای پائین نالوکسان دارای چنین خاصیتی نیست. ولی باید توجه داشت که کلیه این تحقیقات بر روی مدل های جانوری انجام شده است. در

هنگام مطالعه روی انسان علاوه بر انتخاب دوز مؤثر نالوکسان در بلوک اثر ضد تشنجی اویپوئیدهای درون زا و افزایش طول تشنج جهت درمان مفید تر با ECT باید به بی خطر بودن آن برای بیمار نیز توجه نمود. این مطالب باعث شده تا مطالعات انسانی با احتیاط بیشتری انجام شود (۱۷، ۱۸). بعلاوه یکی از مشکلات اصلی در شناخت اثرات ECT و مطالعات بیوشیمیایی در انسان این است که درمان با الکتروشوک برای افرادی با اختلالات روانی بکار می رود در صورتی که بیشترین تحقیقات دقیق و کمی بیوشیمیایی بر روی جانوران نرمال انجام شده است (۱۱). اگرچه مطالعات انجام شده روی جانوران زمینه ای را در فهم و شناخت پاتوفیزیولوژی بیماری در انسان ایجاد می کند ولی با این حال از نتایج این مطالعات باید با احتیاط و تردید برخورد کرد. مسئله دیگری که در مورد اثرات ECT وجود دارد این است که یک روش درمانی احتمالاً سیستم های متعددی را در CNS متأثر می کند (۱۱).

علاوه بر دخالت آگونیست های اویپوئیدی در ایجاد تشنج گزارش شده که آنتاگونیست های اویپوئیدی نیز می توانند تحریک پذیری مغز را تغییر داده و در ایجاد تشنج دخالت داشته باشند (۱۷). در تحقیق Smith و همکاران مشاهده شد که تجویز $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ، ریمیفنتالین (remifentanyl)، اویپوئید کوتاه اثر همراه با داروی بیهوشی methohexital در بیماران تحت درمان با الکتروشوک سبب افزایش نه کاهش مدت تشنج در مقایسه با گروهی که methohexital را به تنهایی دریافت کرده اند می شود این تاثیر در بیماران میانسال در مقایسه با بیماران مسن معنی دار بود (۱۶). Sperling و همکاران به بررسی تاثیر دوز بالای نالوکسان (۸ mg) بر مدت تشنج در بیماران تحت درمان با الکتروشوک (۷ بیمار) پرداختند. در این مطالعه کلیه بیماران ۸ mg نالوکسان را قبل از یک جلسه درمان

الکتروشوک و محلول سالین را قبل از جلسه درمانی دیگر دریافت کردند. آنها مشاهده کردند که تزریق دوز بالای نالوکسان تاثیری بر طول مدت تشنج نداشته است و مدت تشنج در هر دو گروه مشابه بوده است (۱۷).

در مطالعه دیگری Hasket با انتخاب ۱۲ بیمار بررسی خود را به صورت یک مطالعه قبل و بعد انجام داد. وی با اندازه گیری طول مدت تشنج در کلیه بیماران قبل از هر نوع مداخله در یک جلسه و مقایسه آن با طول مدت تشنج به دنبال تزریق ۸ mg نالوکسان در جلسه دیگر پرداخت. در این تحقیق علیرغم عدم تفاوت معنی دار در طول مدت تشنج بین جلسات ECT به اضافه نالوکسان و ECT به تنهایی در ۷ بیمار تفاوت قابل ملاحظه ای در طول مدت تشنج القا شده بوجود آمده بود. این تفاوت به صورت وابسته به جنس و سن نیز بود، به طوری که در زن های ۴۵-۳۰ سال در مقایسه با مردها در این محدوده سنی کمترین افزایش زمانی در تشنج القایی دیده شد. همچنین بیشترین تفاوت در هر دو جنس در افراد بالای ۵۰ سال بود (۹). این عدم تاثیر دوز بالای نالوکسان (۸ mg) در انسان عکس تاثیر دوزهای بالای نالوکسان در تحقیقات انجام شده روی مدل های جانوری است.

در تحقیق Rasmussen و همکاران به ۹ بیمار ۲ mg نالوکسان به صورت وریدی ۲ دقیقه قبل از نیمی جلسات درمانی الکتروشوک تزریق می شد و در نیمی دیگر از جلسات ECT نالوکسان تزریق نمی گردید و طول تشنج بوسیله cuff technique اندازه گیری می شد در این تحقیق نیز دوز ۲ mg نالوکسان نتوانست به طور مؤثری سبب افزایش طول مدت تشنج حاصل از ECT در این تعداد بیمار شود (۱۴).

در مطالعات ذکر شده بیماران در یک یا نیمی از جلسات درمانی نالوکسان را دریافت و در جلسه یا جلسات دیگر نالوکسان دریافت نمی کردند. با توجه به

در هر حال با تکیه بر نتایج حاصل از این مطالعه می توان این پیشنهاد را مطرح نمود که تزریق حداقل ۲ mg نالوکسان ۱-۲ دقیقه قبل از بیهوشی می تواند بر افزایش طول تشنج و تاثیر پذیری درمانی ECT موثر باشد.

تشکر و قدردانی:

با سپاس فراوان از زحمات خانم دکتر شیرین شمس و کلیه همکارانی که در انجام این طرح ما را یاری فرمودند و با تشکر از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد که هزینه این طرح را قبول نمودند.

اینکه دادن ECT به بیمار با افزایش تدریجی آستانه تشنج همراه است (۱۱)، این روش با افزایش آستانه تشنج عملاً بر طول مدت تشنج القایی جلسات بعد تاثیر منفی دارد. همچنین در مطالعه حاضر توزیع جنسی در دو گروه مورد و شاهد به طور یکسان انجام شد تا در صورتی که جنس عامل مؤثری در افزایش طول تشنج باشد (نتیجه حاصل از مطالعه Hasket (۹) به عنوان یک پارامتر ثانویه در نتیجه کلی تاثیر نگذارد. بعلاوه این مطالعه دارای تعداد نمونه بیشتری در مقایسه با مطالعات دیگر است.

منابع:

۱. صادقی مجید. الکتروشوک: از تئوری تا عمل. انتشارات ارجمند. ۱-۹، ۱۳۷۷.
2. American psychiatric association. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders: From Washington DC. American Psychiatric Association, 4th ed. 1-100, 1994.
3. Bausch BS.; Esteb MT.; Terman WG.; Terman WC. Administered and endogenously released *Kappa* opioids decrease pilocarpine-induced seizures and seizure-induced histopathology. JEPT, 384(3): 1147-55, 1998.
4. Berman EF.; Adler MW. The anticonvulsant effect of opioiodes and opioiodes against maximal electroshock seizures in rats. Neuropharmacol, 23: 367-71, 1984.
5. Devanand DP.; Dwork AJ.; Hutchinson ER.; Bolwing TG.; et al. Does ECT alter brain structure?. Am J Psychiatry, 151: 957-61, 1994.
6. Dubovsky SL.; Electroconvulsive therapy. In: Kaplan HI.; Sadock JB. Comprehensive textbook of psychiatry: From Williams & Wilkins. Baltimore: USA, 6th ed. 2129-40, 1995.
7. Fery HH. Effect of μ -and κ -opioid agonists on the electroconvulsive threshold in mice and antagonism by naloxone and MR 2266. Pharmacol Toxicol, 62: 150-4, 1988.
8. Goodman WK. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychol, 53(34): 80-93, 1992.
9. Hasket F.; Zis AP. Hormon response to repeated electroconvulsive therapy effect of naloxone. Biol Psychiatry, 20(6): 623-33. 1985.
10. Homayoun H.; Khavandgar S.; Dehpour AR. The involvement of endogenous opioids and nitricoxidergic pathway in the anticonvulsant effects of foot-shock stress in mice. Epilepsy Res, 49(2): 131-42, 2002.
11. Insenberg EK.; Zorumski FC. Electroconvulsive therapy. In: Sadock JB.; Sadock AV. Kaplan and sadock's Comprehensive textbook of psychiatry: From Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: USA, 7th ed. 2503-15, 2000.

12. Monocha A.; Sharma KK.; Mediratta PK. The anticonvulsant effect of pentazocine against maximal electroshock seizure in mice. *Indian Journal of Pharmacology*, 29: 194-6, 1997.
13. Nisijamia K.; Ishiguro T. Electroconvulsive therapy for the treatment of neuroplastic malignant syndromes: a report of five cases. *J ECT*, 15(2): 158-63, 1999.
14. Rasmussen KG.; Pandurangi AK. Naloxone fails to prolong seizure in ECT. *J ECT*, 15(4): 258-61, 1999.
15. Richard A. Electroconvulsive therapy. In: David L. *Current psychiatry therapy: From WB Saunder*. Philadelphia: USA, 608-12, 1997.
16. Smith DL.; Angst MS.; Brock-Utne JG.; DeBattista C. Seizure duration with remifentanyl/methohexital vs. methohexital alone in middle-aged patients undergoing electroconvulsive therapy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 47(9): 1064-6, 2003.
17. Sperling MR.; Melmed S.; McAllister T.; Price TR. Lack of effect of naloxone on prolactin and seizures in electroconvulsive therapy. *Epilepsia*, 30(1): 41-4, 1989.
18. Stern L.; Dannon PN.; Hirschmann S.; Amytal D.; et al. Aminophylline increases seizure length during electroconvulsive therapy. *J ECT*, 15(4): 252-7, 1999.
19. Tortella FC.; Robles L.; Holaday JW. U50. 488. a highly selective κ -opioid: anticonvulsant profile in rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 237: 49-53, 1986.
20. Tortella FC.; Robles L.; Mosberg HI. Evidence for mu-opioid receptor mediation of enkephalin-induced electroencephalographic seizures. *J Pharmacol Exp Ther*, 240(2): 571-7, 1987.
21. Turner TH.; Ur E.; Grossman A. Naloxone has no effect on hormonal responses to ECT in man. *Psychiatry Res*, 22(30): 207-12, 1987.