جهت تهیه فایل ورد این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقایسه نقش ضایعه و تحریک الکتریکی هسته دسته منزوی بر حساسیت بارورفلکسها در سیستم عصبی – قلبی – عروقی رتهای معتاد به مورفین

دکتر علی اصغر پورشانظری [۱]

[۱] استادیار گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

مجله پزشکی هرمزگان سال نهم شماره دوم تابستان ۸۴ صفحات ۱۰۸ -۱۰۱

چکیده

مقدمه: *شواهد علمی قابل ملاحظه ای در مورد تداخل عمل سیستم اوپیوئیدی و سیستم کنترل قلبی عروقی در دستگاه عصبی مرکزی وجود دارد. این تحقیق به منظور بررسی نقش هسته دسته منزوی بر روی کنترل بارورفلکس در سیستم عصبی – قلبی، عروقی رتهای معتاد به مورفین انجام گرفته است.*

روش کار: *در این مطالعه تجربی، برای ایجاد وابستگی ، مورفین سولفات در یک جدول ده روزه به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد. سپس حیوانات با استفاده از یورتان (۱۵۰ mg i.v به ازای هر صد گرم از وزن بدن) بیهوش شدند و با استفاده از کانول PE50 حاوی سالین و هپارین (200u/ml) شریان و ورید فمور سمت چپ کانول گذاری شد وبا استفاده از دستگاه استریوتاکسی به مشخصات NTS، الکترودهای تحریکی بر اساس اطلس پاکسینوس بداخل هسته وارد گردید و سپس تحریکات ویا ضایعه الکتریکی بداخل هسته اعمال شد. برای بررسی حساسیت بارورفلکس ها از فنیل افرین (PE) به عنوان داروی Vasoconstrictor استفاده شد تا افزایش ناگهانی فشار خون ایجاد شود سپس تغییرات ضربان قلب حاصله (ΔHR) در برابر تغییرات فشار متوسط شریانی اعمال شده (ΔMAP) به عنوان شاخصی از حساسیت بارورفلکس ها (Baroreflex Sensitivity:BRS) سنجیده شد. سپس نتایج با استفاده از روشهای توصیفی و آزمون t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و P <۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.*

نتایج: *بررسی نتایج حاصله نشان می دهد که حساسیت بارو رفلکسها در گروه دریافت کننده مورفین نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است ($P<0.05$). اعمال تحریکات الکتریکی به داخل هسته اثری بر روی فشار متوسط شریانی(MAP) و ضربان قلب (HR) ، در موشهای سالم و معتاد به مورفین نداشته است. در حالیکه بعد از دریافت تحریک الکتریکی در هسته NTS، حساسیت بارورفلکس ها نسبت به قبل افزایش یافته است ($P<0.05$).*

نتیجه‌گیری: *از آنجا که اعتیاد به مورفین سبب تضعیف سیستمهای نروترانسمیتری میشود، می توان چنین نتیجه گیری کرد که احتمالاًتحریکات الکتریکی در ناحیه NTS توانسته اند منجر به تقویت سیستم نروترانسمیتری این ناحیه مثل سیستم گاباارژیک شوند که این امر به نوبه خود توانسته حساسیت بارورفلکس ها را افزایش دهد.*

کلیدواژه‌ها: *بارورفلکس – رتها – مورفین*

نویسنده مسئول:
دکتر علی اصغر پورشانظری
گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی – دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
رفسنجان – ایران
تلفن: ۹۱۷۱۳۱۳۹۰۲ – ۹۸+
پست الکترونیکی:
aapoursha@yahoo.com

دریافت مقاله: ۸۳/۸/۲۰ اصلاح نهایی: ۸۴/۱/۱۴ پذیرش مقاله: ۸۴/۴/۲۵

مقدمه:

مشکلات قلبی – عروقی در افراد معتاد یکی از عوامل مهم در مرگ و میر این افراد مخصوصاً در حالت محرومیت از دارو می باشد (۱). مصرف حاد مورفین نیز با اتساع عروق محیطی ، منجر به کاهش فشار خون سیستمیک می شود این اثر همراه با مهار رفلکس های

جهت تهیه فایل ورد این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

بارورسپتوری و دپرسیون تنفسی گاهی منجر به ایست قلبی – تنفسی می گردد (۲).

علایم دراز مدت محرومیت از دارو که حتی تا ۳۰ هفته بعد از ترک مصرف رخ می دهد با علائمی نظیر هیپوتانسیون، برادیکاردی و کاهش حساسیت بارو رفلکس ها به تغییرات فشار خون شریانی همراه است که در این دوره هر نوع شوک فشار خون می تواند خطر آفرین باشد (۳). فعالیت اتونومیک سیستم عصبی مرکزی نیز در اثر مصرف مورفین دچار تغییر می شود و به طوری که تزریق داخل وریدی مورفین فعالیت سمپاتیکی را با تاثیر بر روی گره سینوسی ـ دهلیزی و گره دهلیزی ـ بطنی کاهش می دهد که منجر به کاهش ضربان قلب و افزایش زمان هدایت سیگنال در گره دهلیزی بطنی و افزایش تحریک ناپذیری می شود (٤).

عروق مغزی اگر چه مستقیماً تحت تاثیر دوزهای درمانی مورفین قرار نمی گیرند اما دپرسیون تنفسی و احتباس گاز کربنیک ناشی از مصرف مورفین سبب اتساع عروق مغزی و افزایش فشار مایع مغزی – نخاعی می‌گردد (٥).

تحقیقات نشان داده اند که مصرف دراز مدت مورفین عملکرد طبیعی سیستم اعصاب مرکزی را دچار اختلال می کند اختلالات ایجاد شده در ناحیه وسیعی از مغز رخ می دهد که مراکز کنترل قلب و عروق نیز از این تغییرات مستثنی نبوده و عملکرد این مراکز نیز دستخوش تغییرات می گردد (٦). هسته دسته منزوی (NTS) یک ساختمان بزرگ و پیچیده و محل اصلی ختم پایانه ی فیبرهای آوران احشایی ساقه مغزی می باشد که در حقیقت مرکز جامعیت دادن به رفلکسهای احشایی به ویژه رفلکس های قلبی – عروقی می باشد که شروع این رفلکس ها عموماً از گیرنده های فشاری(بارورسپتورها) است که بوسیله اعصاب ۹ و ۱۰ کرانیال عصب دهی می شوند (۷). مواد میانجی متعددی در هسته NTS شناخته شده اند که گابا و گلوتامات از جمله مهمترین آنها می باشند و نقش آنها در کنترل فشار خون بیشتر مورد بررسی قرار گرفته است (۸). از آنجا که ارتباطات نرونی متعددی بین NTS و سایر مراکز مغزی درگیر در تنظیم فشار خون از قبیل Parabrachial nucleus (PBN)، هسته‌های Ventrolateral بصل‌النخاع، Locus Cereolus، هسته‌های raphe، هیپوتالاموس و کورتکس وجود دارد. لذا تغییر در فعالیت نرونی این ناحیه می تواند به طور وسیعی فعالیت قلبی – عروقی را تحت تأثیر قرار دهد (۹).

تخریب هسته NTS منجر به کاهش کنترل بارورفلکسی فشار خون و به دنبال آن افزایش فعالیت سمپاتیکی و فشار خون شدید شده است (۱۰). لذا این هسته یکی از مراکز اصلی در تنظیم حساسیت بارورفلکس‌ها می باشد.

استفاده از جریانات الکتریکی در سیستم اعصاب مرکزی نتایج رضایت بخشی را همراه داشته است به طوری که با این تحریکات توانسته اند علایم روانی مربوط به برخی بیماری ها از قبیل اضطراب , افسردگی و حتی تحمل دارویی را کاهش دهند. چنین تصور می شود که تحریکات الکتریکی اثرات خود را از طریق تقویت آزادسازی نوروترانسمیترها و نرومودولاتورها از بخش‌های مختلف مغزی به انجام می‌رسانند (۱۱).

مطالعات نشان داده اند که تحریک الکتریکی هسته NTS در حالت هوشیاری، منجر به تغییراتی در فعالیت کورتکس مغز و ایجاد یک الکترو انسفالوگرام گردیده که امواج مشاهده شده در این حالت مشابه با امواج مغزی است که در هنگام خواب مشاهده میگردد (۱۲). تحریکات الکتریکی و شیمیایی NTS جریان خون ناحیه ای را تغییر داده و حتی منجر به افزایش نوروترانسمیتر گابا در ناحیه PBN گردیده است (۱۳). در مجموع با توجه به این که مصرف دراز مدت مورفین با ایجاد اختلال در سیستم اعصاب مرکزی و مخصوصاً ناحیه NTS منجر به کاهش حساسیت بارورفلکس ها و کاهش پاسخ دهی جبرانی سیستم قلب و عروق در افراد معتاد می گردد (٦) و از طرفی چون تحریکات الکتریکی قادر به تقویت سیستم نروترانسمیترها و عملکرد نرونی می باشد (۱۳)، لذا در این تحقیق از این نوع تحریکات الکتریکی در ناحیه NTS استفاده گردیده است تا قادر به جبران اثرات تضعیفی

جهت تهیه فایل ورد این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مورفین شده و حساسیت ضعیف شده این ناحیه را در برابر ورودیهای فشار جبران نماید.

روش کار:

در این مطالعه تجربی از ۲٤ سر موش بزرگ آزمایشگاهی (Rat) نر از نوع آلبینو، نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۵۰ گرم استفاده شد که همگی در شرایط استاندارد آزمایشگاهی در حیوانخانه دانشکده پزشکی نگهداری می شدند. رتها به دو گروه دریافت کننده مورفین و گروه سالم یا کنترل تقسیم شدند در هر گروه از هشت سر موش بزرگ آزمایشگاهی استفاده گردید ، که طی مراحل زیر مورد آزمایش قرار گرفتند.

۱ – ایجاد وابستگی به مورفین

برای ایجاد وابستگی، ،پودر مورفین سولفات(شرکت تماد، ایران) در سالین حل گردید و روزانه دو مرتبه در ساعتهای ۸ صبح و ۲ بعد از ظهر در یک جدول ١٤ روزه به صورت داخل صفاقی در حجم۱ میلی لیتر به ازای کیلوگرم تجویز گردید. دوزاولیه ۲۰ میلیگرم به ازای کیلوگرم بود و هر روز ۲۰ میلیگرم به ازای کیلوگرم اضافه شد تا به سقف ۱۰۰ میلیگرم به ازای کیلوگرم رسید. گروه کنترل با همان جدول زمانی سالین دریافت کردند و در روز پانزدهم بقیه آزمایشات انجام پذیرفت (١٤).

۲ – بیهوشی

بیهوشی با استفاده از یورتان (۱۵۰ میلی گرم به ازای هر صد گرم از وزن بصورت داخل صفاقی) صورت پذیرفت و دوز مکمل (۱۰ میلی گرم به ازای هر صد گرم وزن بدن) نیز به هنگام نیاز استفاده شد کنترل تحمل بیهوشی با رفلکس Paw-pinch بررسی گردید.

۳ – کانول گذاری

برای تسهیل عمل تنفس در حین بیهوشی, کانول PE240 در تراشه قرار گرفت و با استفاده از کانول PE50 حاوی سالین و هپارین (200u/ml) شریان و ورید فمور سمت چپ کانول گذاری شد. کانول وریدی جهت تزریق داروها و کانول شریانی جهت ثبت فشار استفاده گردید. برای این منظور کانول شریانی به ترانسدیوسر فشار متصل شد (۱۰).

۴ – دسترسی به هسته NTS جهت تحریک الکتریکی

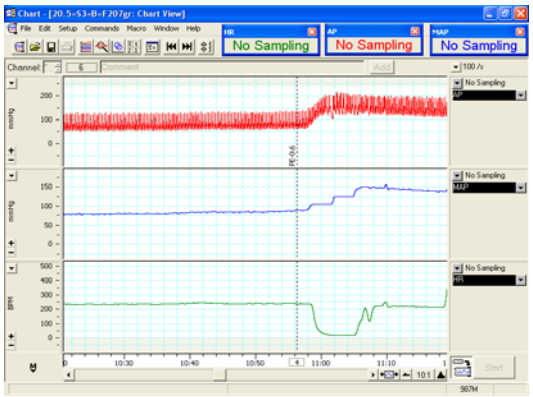
بعد از مرحله کانولگذاری حیوانات به دستگاه استریوتاکسی (Stolting USA) منتقل شدند، آنگاه بعد از کرانیوتومی سطح خلفی مدولا آشکار گردید. با استفاده از اطلس پاکسینوس مشخصات هسته NTS ردیابی شد. ابتدا با در نظر گرفتن خط inteaural نقطه Calamus Scriptorious به عنوان مرجع در نظر گرفته شد و از این نقطه با مشخصات NTS الکترودهای تحریکی به هسته وارد گردید (۱۵).

۵-اعمال تحریک الکتریکی و ضایعه الکتریکی در هسته NTS :

در این تحقیق جهت تحریک الکتریکی هسته NTS از یک الکترود دو قطبی از جنس Co-axial bipolarstainless- steel با قطر ۹۰۰ میکرومتر استفاده گردید. لازم به ذکر است که جریان فقط از نوک الکترود می توانست به بافت عبور کند و بقیه الکترود بوسیله رزین عایق بندی می شد و سپس جریان الکتریکی تک فاز (Monophasic) با شدت ۱۵۰ میکرو آمپر ، فرکانس ۲۰ هرتز و پهنای 0.5 ms بوسیله دستگاه تحریک کننده (device stimulator type 2521) به بافت انتقال داده می شد. جهت اطمینان از میزان جریان قبل از انتقال جریان به بافت همیشه میزان آن توسط دستگاه اوسیلوسکوپ (8203 SAIRAN) کنترل می شد. تحریک بافت هر روز نیم ساعت قبل از تزریق مورفین، برای مدت ۲۰ دقیقه انجام می شد. برای ایجاد ضایعه نیز از جریانی با شدت ۲ میلی امپر بمدت ٥ ثانیه استفاده گردید.

۶ – ثبت فشار و ضربان

برای ثبت فشار کانول شریانی حاوی سالین و هپارین به ترانسدیوسر فشار متصل شد. منحنی فشار شامل فشارهای سیستولی و دیاستولی با سیستم Power Lab ثبت گردید و اطلاعات واصله از طریق یک تاکوگراف و یک آنالیزور(PL.chart5) با استفاده از رایانه مورد پردازش قرار گرفت و ضربان قلب و فشار متوسط شریانی محاسبه شد(شکل ۱).



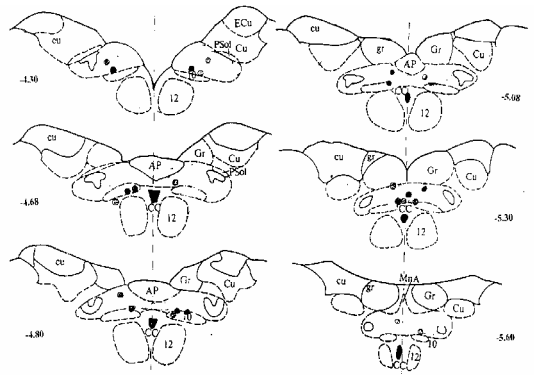
شکل ۱- نمونه ای از نمودارهای ثبت شده بوسیله سیستم Power Lab . منحنی بالا فشار شریانی(AP) را نشان میدهد. منحنی وسط فشار متوسط شریانی (MAP) و منحنی پایین ضربان قلب را قبل و بعد از تزریق فنیل افرین(PE) با دوز ۶ میکرو گرم به ازای کیلو گرم وزن بدن نشان میدهند.

۷ – تعیین حساسیت بارو رفلکس ها

برای بررسی حساسیت بارورفلکس ها از فنیل افرین (PE) به عنوان داروی Vasoconstrictor استفاده شد تا افزایش ناگهانی فشار خون ایجاد شود. بلافاصله پس از تزریق PE فشار شریانی تا یک حد مشخص افزایش یافته وضربان قلب کاهش می یابد. تغییرات ضربان قلب حاصله ΔHR در برابر تغییرات فشار متوسط شریانی اعمال شده (ΔMAP) به عنوان شاخصی از حساسیت بارورفلکس ها Baroreflex Sensitivity (BRS) سنجیده گردید (۱۰).

۸ – کنترل جایگاههای تحریک و تخریب در برشهای بافت شناسی (معیار خروج از طرح):

جایگاههای تحریک و تخریب در هسته NTS در انتهای هر آزمایش بوسیله تزریق پونتامین اسکی بلو به صورت intophoretic با اعمال یک جریان ثابت در موضع کانول NTS نشاندار می شود (جریان 5μA به مدت ده دقیقه) بعد از انتهای آزمایش مغزها خارج شده با فرمالین ۱۰٪ فیکس و سپس با مقطع گیری با میکروتوم(Frozen Section) با ضخامتμm ٤٠ از ناحیه NTS صورت می گیرد. اسلایدهای تهیه شده با مشخصات اطلس پاکسینوس مقایسه(شکل –۲) و در صورت عدم انطباق، نتایج حاصله از دور محاسبا ت خارج گردید (۱۵). نتایج حاصله با استفاده از روشهای توصیفی ارائه و با استفاده از آزمون t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.



شکل۲ – نمایش برشهای بافت شناسی از ناحیه NTS که در آن دایره های سیاه تو پر محل های دریافت تحریکات الکتریکی را نشان میدهند. اعداد منفی سمت چپ هر شکل فاصله برش را از خط interaural بر اساس اطلس پاکسینوس نشان میدهند.

نتایج:

نتایج حاصله از اثرات تحریک الکتریکی و ضایعه الکتریکی در هسته NTS بر روی فشار متوسط شریانی (MAP) در موشهای صحرایی سالم و معتاد به مورفین در جدول ۱ مشخص شده است بر اساس این نتایج MAP در گروه کنترل ۸۹/۳ و در گروه معتاد به مورفین ۸۵/٤ بود که فاقد تفاوت آماری است. هم چنینHR در گروه کنترل ۲۸۹ و در گروه معتاد ۲۷۵ و بدون تفاوت آماری بودند. اعمال تحریکات الکتریکی به داخل هسته NTS اثری بر روی MAP نداشته است. اما ایجاد ضایعه الکتریکی MAP را در هر دو گروه موشهای سالم و معتاد افزایش داده است($P<0.05$). از سوی دیگر MAP بین موشهای صحرایی دریافت کننده مورفین و گروه سالم چه قبل و چه بعد از اعمال تحریکات الکتریکی تفاوتی مشاهده نشد.

جدول شماره ۱ – مقایسه اثر اعمال تحریک الکتریکی و ضایعه الکتریکی به داخل هسته دسته سجافی (NTS) بر روی میانگین فشار متوسط شریانی (MAP) و ضربان قلب (HR) در موشهای سالم و وابسته به مورفین

		اعمال تحریک الکتریکی		اعمال ضایعه الکتریکی	
		قبل	بعد	قبل	بعد
گروه کنترل (سالم)	MAP	۸۹/۳±۳/۱	۸۹/٦±۳/٦	۷٦/۲±۳/۷	۱۰۱/٦±٤/۲
	HR	۲۸۹±٦/٥	۲۸۱±٦/۲	۲٦٥±۷/٥	۲۹۸±٥/٥
	BRS	۰/٦±۰/۰۳	۰/٦٥±۰/۰۲٥	۰/٦۷±۰/۰۳	۰/٤٥±۰/۰۲٥
گروه وابسته به مورفین	MAP	۸٥/٤±۳/٥	۸۸/۹±۳/٦	۸۸/۲±۳/۸	۱۰٤/۲±٤/۱
	HR	۷۲۷٥/۱	۲۷۰±٥/٥	۲۸٥±۷/۲	۳۲۱±٦/٦
	BRS	۰/٤٥±۰/۰٤	۰/٦±۰/۰۳	۰/٤۹±۰/۰۳٥	۰/۲٥±۰/۰۲٥

نتایج مربوط به ضربان قلب (HR) نیز کاملاًمشابه نتایج اثر تحریکات الکتریکی در گروهها بود (جدول ۱). بطوریکه اعمال تحریکات الکتریکی به داخل هسته NTS اثری بر روی HR نداشته است. اما ایجاد ضایعه الکتریکی HR را در هر دو گروه موشهای سالم و معتاد افزایش داده است($P<0.05$).

حساسیت بارو رفلکسها یکی از شاخصهای مهمی است که نقش سیستم اعصاب مرکزی را در کنترل قلبی-عروقی نشان می دهد. نمودار شماره ۱ حساسیت بارورفلکس ها (BRS) را قبل از دریافت تحریکات الکتریکی در ناحیهNTS و بلافاصله بعد از دریافت تحریک در موشهای صحرایی سالم و معتاد به مورفین نشان می‌دهد. BRS در گروه دریافت کننده مورفین کمتر از گروه شاهد (سالم) می باشد ($P<0.05$). پس از دریافت تحریک الکتریکی در گروه سالم و معتاد تفاوتی در حساسیت بارو رفلکسها مشاهده نشد که این موضوع نشان میدهد کهBRS موشهای معتاد بعد از دریافت تحریک الکتریکی در هسته NTS، افزایش یافته ($P<0.05$). نمودار شماره ۲ حساسیت بارورفلکس ها را قبل از ایجاد ضایعه الکتریکی در ناحیهNTSو بلافاصله بعد از ایجاد ضایعه الکتریکی در موشهای صحرایی سالم و معتادبه مورفین نشان می دهد. همانند نمودار ۱ ، BRS قبل از ایجاد ضایعه در گروه معتاد به مورفین کمتر از گروه سالم می باشد ($P<0.05$) . اعمال ضایعه الکتریکی این تفاوت را زیادتر کرده است ($P<0.01$). در گروه سالم نیز اعمال ضایعه الکتریکی، BRS را کاهش داده است ($P<0.05$) .

بحث و نتیجه‌گیری:

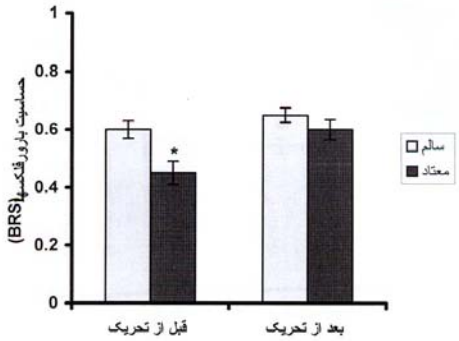
هدف از این تحقیق بررسی نقش هسته NTS در حساسیت بارورفلکس ها در موشهای صحرایی بوده است.

اعتیاد یک حالت روانی, جسمانی, ناشی از اثر متقابل ارگانیسم زنده می باشد که با پاسخهای رفتاری و یا پاسخهای دیگر مشخص می شود به طوری که فرد همیشه مجبور به استفاده مداوم یا مقطعی به منظور ایجاد آثار روانی و گاهی جلوگیری از ناراحتی های ناشی از غیاب آن می باشد (۱٦). عوارض قلبی – عروقی از جمله عوارض ناخواسته ای است که هم در مصرف حاد و مزمن مصرف مورفین مشاهده شده و در صورت محرومیت از مصرف دارو نیز این عوارض تشدید می شوند (۱۷). مصرف دراز مدت مورفین عملکرد اعصاب مرکزی را دستخوش تغییراتی می کند که رهایش نوروترانسمیترها را مهار می کند که این تغییرات در پیدایش وابستگی نسبت به مورفین نقش دارند (۱۸). دوپامین, سرتونین و به میزان کمتری نوراپی نفرین و گابا از جمله مواد میانجی هستند که رهایش آنها تحت اثر گیرنده های اوپیوئیدی مثل گیرنده های مو و دلتای مورفین, کاهش می یابد معمولاًطیف اثر مخدرها بر روی مغز وسیع بوده به طوری که حتی نواحی اتونومیک مغزی مثل NTS که در تنظیم فعالیتهای قلبی – عروقی نقش دارند، در اثر مصرف مورفین دچار اختلال عملکرد می‌شوند (۱۹).

هسته NTS به عنوان یک ساختمان بزرگ و پیچیده , در محل ختم پایانه فیرهای آوران احشایی ساقه مغز و فیرهای آوران بارورسپتورها و کمو رسپتورها شناسایی شده است (۸). به طوریکه تغییر در عملکرد این ناحیه فعالیت قلبی – عروقی را تغییر می دهد (۱۰). از طرفی اعمال تحریکات الکتریکی در هسته NTS منجربه کاهش فشار خون و ضایعه الکتریکی در این ناحیه منجر به افزایش فشار خون شده است(۱۳). در تحقیق حاضر نیز برای بررسی نقش هسته NTS, بوسیله اعمال تحریکات الکتریکی و ضایعه الکتریکی به داخل این هسته، تغییراتی در عملکرد هسته ایجاد شد تا اثر این عوامل بر روی کنترل قلبی و عروقی در موشهای دریافت کننده مورفین بررسی شود.

بررسی نتایج حاصله نشان می دهد که اعمال تحریکات الکتریکی به داخل هسته اثری بر روی فشار متوسطه شریانی MAP و ضربان HR در موشهای سالم و معتاد به مورفین نداشته است. (جدول ۱). اما ایجاد ضایعه الکتریکی در هسته NTS، هم MAP و هم HR را در هر دو گروه موشهای سالم و معتاد افزایش داده است($P<0.05$). این نتایج با نتایج حاصل از پژوهشهای Wen BL و همکارانش مشابه می باشد (۱۳). این محققان نشان دادند که سیستم گاباارژیک هسته دسته منزوی در ایجاد پاسخ برادی کاردی از طریق هسته پارابراکیال عمل کرده و در هنگام افزایش فشار ، آنرا تعدیل و کنترل مینماید که نتایج این محققان نشان داد که هسته NTS از طریق مسیرهای نرونی که به هسته پارابراکیال ارسال می کند باعث ایجاد رفلکس برادی کاردی شده و در کنترل قلبی – عروقی نقش مهمی دارد و ایجاد ضایعه شیمیایی با تخریب مسیر گاباارژیک باعث توقف پاسخهای کنترلی در این ناحیه می گردد.

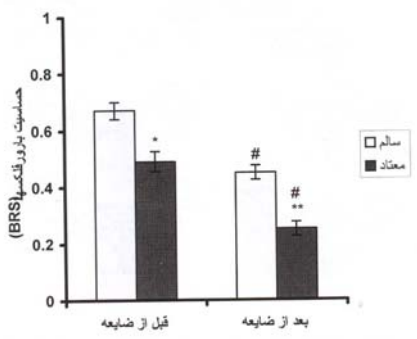
در تحقیق فعلی با بررسی حساسیت بارورفلکس ها (BRS) مشخص شد که مصرف دراز مدت مورفین، BRS را در موشهای معتاد در مقایسه با گروه شاهد کاهش داده است ($P<0.05$) (نمودارها). که این بخش از نتایج نیز با نتایج بدست آمده از سایر محققان سازگاری دارد(۱۹) و به همین دلیل است که تحمل افراد معتاد به مورفین در برابر شوکهای حاصل از افت شدید فشار خون یا افزایش ناگهانی فشار خون بسیار کمتر از افراد عادی می باشد. اما نکته جدید و حائز اهمیت در این طرح نقش اعمال تحریکات الکتریکی در هسته NTS می باشد که باعث تقویت BRS در گروه دریافت کننده مورفین شده است($P<0.05$) به طوری که BRS در موشهای معتاد بعد از دریافت تحریکات الکتریکی کاملاً در محدوده طبیعی و درحد BRS موشهای سالم شده است (نمودار ۱).



نمودار ۱ – نمودار ستونی حساسیت بارورفلکسها(ΔMAP/ Baroreflex Sensitivity:ΔHR) قبل از در یافت تحریکات الکتریکی در ناحیه(NTS)و بلافاصله بعد از در یافت تحریک در موشهای صحرایی سالم و معتادبه مورفین.

(* نشاندهنده تفاوت آماری قبل از تحریک، بین موشهای صحرایی سالم و معتاد میباشد)

اثرات اعمال ضایعه الکتریکی بروی BRS نتایج معکوسی داشت به طوری که بعد از اعمال ضایعه BRS هم در گروه سالم ($P<0.05$) و هم گروه معتاد ($P<0.01$) کاهش یافت(نمودار۲).



نمودار ۲ – نمودار ستونی حساسیت بارورفلکسها (ΔMAP/ΔHR Baroreflex Sensitivity) قبل از ایجاد ضایعه الکتریکی در ناحیه(NTS)و بلافاصله بعد از ایجاد ضایعه الکتریکی در موشهای صحرایی سالم و معتادبه مورفین.

**=P < ۰/۰۱ *=P < ۰/۰۵

تحقیقات انجام شده در زمینه نقش تحریکات الکتریکی در تغییر عملکرد سیستم عصبی نتایج جالبی را در بر داشته است. در سال ۱۹۹۵ Mcquade و همکارانش نشان دادند که تحریکات الکتریکی Subthreshold در ناحیه هسته سجافی منجر به رهایش مواد میانجی از جمله سرتونین می شود (۲۰). نتایجی مشابه نیز به وسیله Houdouin و همکارانش در سال ۱۹۹۱ نشان داده شد از طرفی ایجاد ضایعه الکتریکی در هسته های مغزی رهایش مواد میانجی را کاهش می‌دهد (۲۱). کاربرد تحریکات الکتریکی در درمان صرع(۲۲) و اختلالات رفتاری ناشی از اعتیاد و الکلیسم نیز شرح داده شده است اثرات مثبت تحریکات الکتریکی در کاهش وابستگی به الکل و اوپیوئیدها و ایجاد خلق و خوی مثبت در هنگام ترک مصرف دارو نشان داده شده است (۱۱ و ۱۲).

لذا با نتایج بدست آمده ازاین تحقیق و سایر تحقیقاتی که به آنها اشاره شد می توان چنین نتیجه‌گیری کرد که اعمال ضایعه با عث مختل شدن عمل طبیعی هسته NTS گردیده است. در حالیکه احتمالاً تحریکات الکتریکی در ناحیه NTS توانسته اند منجر به تعدیل یا تقویت سیستم نروترانسمیتری این ناحیه مثل سیستم گاباارژیک شوند که این امر به نوبه خود توانسته حساسیت بارورفلکس ها را افزایش دهد و در نتیجه این موشها قادر شده اند به نحو کار آمدی شوک حاصله از افزایش فشارخون در اثر تزریق PE را بخوبی کنترل کرده و تحمل بیشتری در برابر تغییرات فشار خون داشته باشد.

سپاسگزاری:

این تحقیق با حمایتهای مالی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان انجام شده است، لذا بر خود لازم میدانیم از تمام افرادی که با ما همکاری داشته اند تشکر نمائیم.

References منابع

1. Katzong BG. Basic and clinical pharmacology. 8th ed. New York: McGraw-Hill;2001
2. Smart D, Lambert D. The stimulatory effects of opioids and their possible role in the development of tolerance. *Trends Pharmacol Sci*. 1996; 17: 264-268.
3. Wikler A. Neurochemical Mechanisms of opiates. *Arch Neurol*. 1992; 67: 672-684.
4. Carter JR, Sauder CL, Ray CA. Effect of morphine on sympathetic nerve activity in human. *J Appl physiol*. 2002; 93(5): 1764-1769.
5. Blum K. Alcohol and opiates neurochemical and behavioral mechanism. New York: Academic press Publisher. 1977; 237-270.
6. Robinson TE, Berridgre KC. The neural basis of drug craving. *Brain Res Rev*. 1993; 18: 247-291.
7. Ganong WF. Review of medical physiology. Philadelphia: Appleton & Lange; 2003.
8. Seagard JL, Dean C. Neurochemical transmission of baroreceptor input in nucleus tractus solotarius. *Brain Res Bulletin*. 2002; 51(2): 111-117.
9. Kaplan HI, Sadock JB. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry. Philadelphia: Williams & Willkins; 2003.
10. Biogioni I, Jobe J. Baroreflex failure in a patient with central nerveus system lesions involving the nucleus tractus solitarii. *J Hypertension*. 1994; 23(4): 491-495.
11. Padjen AL, Dongier M, Malec T. Effects of cerebral electrical stimulation on alcoholism. *Clin Experiment Res*. 1995; 19(4): 1004-1010.
12. Golanvo EV, Reis DJ. Neurons of the nucleus tractus solotarii synchronize the EEG and elevate cerebral blood flow via a novel medullary area. *Brain Res*. 1997; 41:121-129.
13. Len WB, Chan JY. GABA-ergic neurotransmission at the nucleus tractus solitarii in the suppression of reflex bradicardia by parabrachial nucleus. *Synapse*. 2001; 42(1): 27-39.
14. Diana M, Montoni AL, Pistis M. Lasting reduction in mesolimbic dopamine neural activity after morphine withdrawal. *Eur J Neuroscience*. 1999; 11: 1037-1041.
15. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. New York: Academic Press; 1998.
16. Jaffe JH. Current concepts of addiction. New York: Raven Press; 1992.
17. Martinez MD, Milanes MV, Laorden MN. Implication of the signal transduction pathways in the enhancement of noradrenaline turnover induced by morphine withdrawal in the heart. *Eur J Pharmachol*. 2003; 471(2):113-119.
18. Koob. GF, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. Science, 1988;242,715-725.
19. Blum K. Alchol and Opiates Neurochemical and Behavioral Mechanism. Academic Press Publisher; 1977.
20. Mcquade R, Cowen PJ, Shap T. Effect of electrical stimulation of the DRN and MRN on 5-HT release in rat forebrain in vivo. Brain Res Assocc Abstr. 1995; 12: 55-64.
21. Houdouin F, Cespuglio R, Jouvet M. Effects induced by electrical stimulation of the nucleus raphe dorsalis upon hypothalamic release of 5-hydroxyindole compound and sleep parameters in the rat. *Brain Res*. 1991; 565: 48-56.
22. Shetter A, Baltuch G. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *J Epilepsy*. 2004; 45(4): 346-354.