



Effect of ultra low dose morphine on seizure induced by pentylentetrazol

Azam Shafaei, Masoud Fereidoni*, Ali Moghimi, Morteza Behnam Rasouli

Dept. Biology, School of Sciences, Ferdowsi University, Mashhad, Iran

Received: 5 Mar 2008

Revised: 23 Aug 2008

Accepted: 25 Aug 2008

Abstract

Introduction: In the Kindling-induced seizure model, low and repeated electrical or chemical stimulations, can elevate the neural network excitability and induce epileptiform seizures. Opioid receptors are widely distributed in different areas of the brain. On the other hand, morphine has paradoxical effects and induces elevation or alleviation of the pain sensation and excitability, at different doses. The present study is designed to investigate the effect of ultra low dose morphine on seizures induced by pentylentetrazol (PTZ).

Methods: PTZ (32 mg/kg i.p.) was administered for 12 constitutive days to kindle the male Wistar rats (200-250 g). Animals were treated by saline or morphine (0.1 μ g/kg, 1 μ g/kg, 10 μ g/kg and 10 mg/kg), 30 min before PTZ administration (n = 7-9) and seizure severity was recorded during 30 min after PTZ administrations.

Results: Morphine at the dose of 10 mg/kg was able to elevate the seizure intensity and accelerate the kindling process ($p < 0.001$), but at the dose of 10 μ g/kg, attenuated the seizure intensity and kindling development ($p < 0.05$).

Conclusion: The reason for this paradoxical effect of morphine on PTZ-induced seizure could be that morphine, at ultra low doses, can elicit the stimulatory signaling pathway of G_s protein, rather than the inhibitory G_i pathway.

It seems that ultra low doses of morphine by inducing the activity of G_s signaling can lead to the attenuation of PTZ-induced seizures, while activation of G_i signaling using ordinary doses of morphine can cause potentiation of PTZ-induced seizures.

Keywords: Ultra low doses of morphine, Seizure, Kindling, PTZ.

* Corresponding author e- mail: fereidoni@yahoo.com
Available online @: www.phypha.ir/ppj

اثر دوزهای فوق‌العاده ناچیز مرفین بر روی تشنج القاء شده با پنتیلن ترازول (PTZ)

اعظم شفائی، مسعود فریدونی*، علی مقیمی، مرتضی بهنام رسولی
گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
دریافت: ۱۲ تیر ۸۷ بازبینی: ۱۰ مهر ۸۷ پذیرش: ۲۴ مهر ۸۷

چکیده

مقدمه: در مدل کیندلینگ تحریکات ضعیف و مکرر الکتریکی یا شیمیایی سبب افزایش تحریک پذیری نورون‌ها و کاهش آستانه ایجاد تشنجات صرعی می‌گردد. با توجه به توزیع فراوان اوبیوئیدهای اندوژن و گیرنده‌های آنها در نواحی مختلف مغز و اثر دوگانه مرفین در دوزهای مختلف بصورت کاهش یا افزایش تحریک پذیری و آستانه درد، در مطالعه حاضر اثرات دوزهای فوق‌العاده ناچیز مرفین بر روی کیندلینگ شیمیایی القاء شده با PTZ مورد بررسی قرار گرفته است.

روش‌ها: از موش‌های صحرایی نر بالغ (۲۵۰-۲۰۰ gr) نژاد Wistar، استفاده شد. برای القاء کیندلینگ، پنتیلن ترازول (PTZ ۳۲ mg/kg i.p.) با فواصل ۲۴ ساعته در ۱۲ نوبت متوالی تزریق شد. ۳۰ دقیقه قبل از تجویز PTZ، در گروه‌های مختلف ($9 \leq n \leq 7$) سالیین یا دوزهای مختلف مرفین (۱۰ μg/kg، ۰/۱ μg/kg، ۰/۱ μg/kg و ۱۰ mg/kg) تجویز شد و سپس حالات تشنجی تا ۳۰ دقیقه بعد از هر نوبت روزانه تجویز PTZ ثبت گردید.

یافته‌ها: دوز ۱۰ mg/kg مرفین قادر بود شدت تشنجات را در مقایسه با گروه کنترل افزایش دهد ($P < 0.001$) و باعث تشدید روند کیندلینگ شود. در صورتی که دوز ۱۰ μg/kg مرفین شدت تشنجات را کاهش داده ($P < 0.05$) و کیندلینگ را به تعویق انداخته است.

نتیجه‌گیری: در توضیح اثرات متضاد یافت شده در این پژوهش باید گفت که همانطور که نشان داده شده مرفین در دوزهای فوق‌العاده ناچیز خود بر خلاف دوزهای دارویی معمول آن سیگنالینگ تحریکی Gs را با قدرت بیشتری نسبت به نوع مهار کننده Gi در سلول عصبی فعال می‌کند، به نظر می‌رسد سیگنالینگ تحریکی Gs به نوعی باعث کاهش شدت تشنج می‌شود. اما مرفین در دوزهای معمول خود که سیگنالینگ Gi را در سلول‌های عصبی فعال می‌کند به نوعی باعث افزایش شدت تشنج می‌شود.

واژه‌های کلیدی: دوزهای فوق‌العاده ناچیز مرفین، تشنج، کیندلینگ، PTZ

مقدمه

تغییرات در توانایی‌های ذاتی نورونی به علاوه ویژگی‌های سیناپسی است. در بین نورو ترنس‌میتورهای گوناگون و گیرنده‌های مرتبطشان، تغییرات القاء شده در سیستم GABA ارژیک و گلوتاماترژیک و گیرنده‌های NMDA، افزایش تحریک‌پذیری نئوکورتکس کنیادل شده با PTZ، بسیار مهم هستند.

به خوبی ثابت شده است که PTZ، اثرات مخربی را روی ویژگی‌های غشاء نورون‌ها دارد. PTZ کانال‌های پتاسیمی و

کیندلینگ PTZ، مدلی برای صرع مزمن است که به طور اولیه نئوکورتکس را درگیر می‌کند. گسترش تحریک‌پذیری (hyperexcitability)، در کورتکس کنیادل شده با PTZ، فرایندهای مولتی فاکتوریال را آشکار می‌کند که مستلزم

valizadeh_z@yahoo.com
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

می‌گیرد. در مقابل به کار بردن همین اپیوئیدها در غلظت‌های بالاتر (μg) سبب کوتاه شدن مدت پتانسیل عمل و یک عملکرد مهارتی می‌شود [۱۶].

اثرات تنظیمی اپیوئیدها روی بروز و آستانه تشنج مورد توجه قرار گرفته است. شواهد فزاینده‌ای برای وجود یک مکانیسم ضد تشنجی اندوژن با ویژگی‌های اپیوئیدی که از طریق گیرنده‌های مو (μ)، کاپا (κ) و دلتا (δ)، میانجگری می‌شود، وجود دارد [۱۰].

شلیک (Firing) با فرکانس بالا، برای آزادسازی اپیوئیدهای اندوژن الزامی است، که این دلالت بر نقش فعال اپیوئیدهای اندوژن، در پایان تشنج، که خود شلیک‌های با فرکانس بالا پدید می‌آورد، دارد [۱۰].

فعالیت تشنجی به عنوان یکی از اشکالات تجویز اپیوئیدها در حیوانات آزمایشگاهی و انسان گزارش شده است اما مکانیسم دقیق تحریک القاء شده با اپیوئیدها هنوز روشن نیست [۱۸].

مشخص شده است که اپیوئیدها، هر دو اثر ضد تشنجی (anticonvulsant) و تشنج‌زایی (proconvulsant) را در مدل‌های مختلف تشنجی دارد. تجویز حاد مرفین یک الگوی دوگانه وابسته به دوز را نشان می‌دهد. دوزهای کم مرفین ($0.5-5 \text{ mg/kg}$) در مقابل مدل‌های تشنجی القاء شده توسط بلوکرهای انتقال GABA مثل پیکروتوکسین، پیکوکلین و پنتیلین تترازول اثر ضد تشنجی نشان داده است و دوزهای بالای مرفین ($100-200 \text{ mg/kg}$) یک اثر حاد تشنج‌زایی (proconvulsant) را به همان مدل تشنج نشان می‌دهد که مکانیسم آن هنوز روشن نیست [۱۲].

اگرچه که آگونیست‌های گیرنده‌های اپیوئیدی اگزوژن مانند مرفین ($0.5-5 \text{ mg/kg}$) می‌توانند چنین اثرات ضد تشنجی را نشان دهند، به دلیل عوارض جانبی شدیدی که در این محدوده از دوزشان دارند از کاربرد بالینی و مزمن آنها در بیماری صرع جلوگیری می‌شود [۱۱]. بر این اساس، بررسی اثر تجویز مزمن و کاربردی دوزهای فوق‌العاده ناچیز مرفین که داری اثرات جانبی کم تری باشند بر روی صرع ضروری به نظر می‌رسد.

نشان داده شده است که مسیر سیگنالینگ GS در بروز تغییرات پلاستیکی و تحمل به اثر ضد دردی مرفین (علاوه بر مسیر سیگنالینگ Gi/o) نقش دارد. همچنین مشخص شده است که مرفین در دوزهای فوق‌العاده ناچیز (ULD) قادر است

کلسیمی را تحت تاثیر قرار داده و ذخایر یون‌های کلسیمی درون سلولی را آزاد می‌کند. همچنین PTZ، کنداکتانس کلری القاء شده با نورو ترنسmitter را کاهش می‌دهد [۹].

کیندلینگ یکی از بهترین مدل‌های صرع بوده بطوریکه بسیاری از دانسته‌هایمان راجع به عملکرد صرع را از مطالعه کیندلینگ بدست آمده است. کیندلینگ نه تنها مدلی برای تشنج‌زایی است، بلکه به عنوان مدلی از وقایع مربوط به نوروپلاستی سیتی است که باعث ایجاد اختلال در فعالیت الکتریکی جمعیت‌های نورونی می‌شود [۹].

در بسیاری از سلول‌های سیستم عصبی اثرات مهارتی و ضد دردی مرفین بوسیله گیرنده اپیوئیدی جفت شونده به پروتئین مهارتی Gi/o صورت می‌پذیرد. آنگاه مجموعه‌ای متوالی از وقایع، مثلاً باز شدن کانال پتاسیمی جفت شونده به پروتئین G و یا مهارت فعالیت انزیم آدنیل سیکلاز و نهایتاً کاهش cAMP دورن سلولی و نظایر آن، فعالیت سلول را مهار می‌کنند [۲۰].

اما اپیوئیدها ممکن است اثرات تحریکی مستقیم روی مکانیسم‌های سیگنالینگ درون سلولی شامل تحریک آدنیل سیکلاز، افزایش درون‌ریزی کلسیم طولانی شدن دوره‌های و پتانسیل عمل و افزایش تحریک‌پذیری نورونی داشته باشند [۱۱]. مرفین نظیر تعدادی دیگر از اپیوئیدها دارای اثر دوگانه و معما گونه تحریکی و مهارتی بر روی فعالیت سلول‌های عصبی است [۷ و ۱۷]. آنچنان که در دوزهای معمول، یک آنالژزیک است اما تیمار سیستمیک با مرفین دوز فوق‌العاده ناچیز در محدوده‌های $1 \mu\text{g/kg}$ ، در موش صحرایی، اثر هایپر آلژزیک بروز می‌دهد [۸ و ۶].

به نظر می‌رسد که گیرنده اپیوئیدی همزمان بر هر دو مسیر مهارتی Gi/o و تحریکی GS اثر می‌گذارد [۷ و ۱۷]. مطالعات الکتروفیزیولوژیک بر روی نورون‌های حسی ریشه خلفی نخاع (DRG) نشان می‌دهد که اپیوئیدها می‌توانند هم باعث تحریک و هم باعث مهار پتانسیل عمل شوند. در غلظت‌های خیلی کم در حد نانو مولار، تقریباً تمامی اپیوئیدها شامل مرفین، انکفالین، دینورفین، اندورفین و آگونیست‌های اختصاصی μ و δ و κ ، اثرات تحریکی را نشان می‌دهند که به صورت طولانی شدن فاز وابسته به کلسیم پتانسیل عمل خود را نشان می‌دهد. به کار بردن سم وبا سبب از بین رفتن این اثر تحریکی خواهد شد، لذا نشان می‌دهد که این اثر از طریق زیر واحد αs پروتئین G انجام

آزمایشی مورد نظر، دوزهای مختلف مرفین به صورت i.p. تجویز شد و سپس حالات تشنجی تا ۳۰ دقیقه بعد از هر نوبت از ۱۲ مرتبه تجویز روزانه PTZ ثبت گردید. در تمام گروه‌ها تعداد موش‌ها بین ۷ تا ۹ سر و حجم تزریق ۱ cc/kg بود. گروه‌ها شامل یک گروه کنترل که بجای مرفین، نرمال سالین در آن تجویز می‌شد و چهار گروه آزمایشی مرفین در دوزهای ۱ μg/kg، ۰/۱ μg/kg، ۱ μg/kg و ۱۰ mg/kg بود.

مراحل مختلف تشنج و مشخصات رفتاری رت‌ها به صورت زیر مورد بررسی قرار گرفت [۳]:

صفر، رفتارهای معمول حیوان

یک، تشنجات منفرد میوکلونیک سر (تیک سر)

دو، تشنجات مکرر سر همراه با تکان‌های ناگهانی اندام قدامی و salivation

سه، تشنج کل بدن و اندام حرکتی قدامی معمولاً پاها از هم باز شده و حیوان بر روی پاها بلند می‌شود

چهار، تشنجات تونیک - کلونیک ژنرالیزه

پنج، چرخش و پرش مکرر حیوان و افتادن به پهلو

شش، مرگ

نحوه محاسبه داده‌ها به شرح زیر است:

Score of Seizure: میانگین مراحل حملات تشنجی در ۳۰ دقیقه در هر نوبت روزانه در هر گروه.

Score of Seizure (12): میانگین مراحل حملات تشنجی

در ۳۰ دقیقه در هر گروه در کل ۱۲ نوبت روزانه.

Latent Period: میانگین زمانی رسیدن به مراحل مختلف

تشنج در هر گروه در طی هر یک از ۱۲ نوبت روزانه. ۳۰ دقیقه به عنوان سقف رسیدن به هر مرحله تشنج در نظر گرفته شده است.

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، نتایج به صورت

Mean ± SEM ارائه شده‌اند. تفاوت بین اثرات دوزهای

مختلف مرفین بر روند کیندلینگ القاء شده با PTZ و میانگین

شدت تشنجات در طول ۱۲ روز تجویز متوالی PTZ و همچنین

زمان تاخیری رسیدن به مراحل مختلف تشنج (latent period)

در گروه‌های مختلف مرفین در طول زمان مطالعه، با آزمون

ANOVA یک و یا دوطرفه و به دنبال آن آزمون مقایسه

میانگین Tuckey و با $p < 0.05$ به عنوان حداقل سطح معنی‌دار

بودن برآورد شد.

مسیر سیگنالینگ GS را در برخی نورون‌ها فعال کند. از طرفی دیگر گزارش‌های فراوانی مبنی بر تغییرات پلاستیک و فعال شدن مسیر سیگنالینگ GS در طی کیندلینگ وجود دارد.

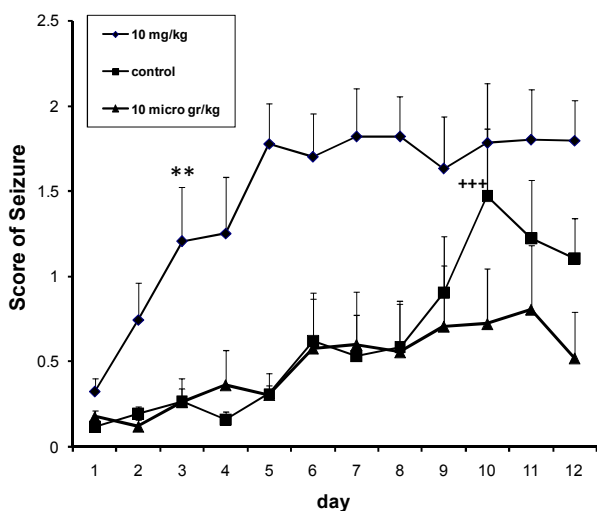
بنابراین سوال این است که آیا مصرف ULD مرفین در طی کیندلینگ باعث پیش بردن و تقویت کیندلینگ می‌شود یا با تداخل در مسیر سیگنالینگ نورونی ناشی از کیندلینگ تداخل کرده و کیندلینگ را به تاخیر می‌اندازد که در تحقیق حاضر مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

در انجام آزمایش‌ها از موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار (Wistar) در محدوده سنی ۳-۲/۵ ماه و وزن بین ۲۵۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در دمای حدود $22 \pm 2^{\circ}C$ و در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنائی و در قفس‌هایی از جنس PVC، نگهداری می‌شدند و در تمام مدت بجز حین آزمایشات به آب لوله کشی شهر و غذای فشرده از شرکت جوانه خراسان دسترسی آزاد داشتند. نمونه‌ها تنها برای انجام آزمایش از قفس خارج و سپس دوباره به محل خود برگردانده می‌شدند و جهت سازگاری با محیط به مدت دو هفته تا شروع آزمایشات در اتاق حیوانات آزمایشگاه مستقر شدند. کلیه تحقیقات و عملیات آزمایشگاهی روی جانوران، با رعایت مقررات بین‌المللی اخلاق علمی و حمایت از حیوانات آزمایشگاهی صورت پذیرفت.

برای پیدا کردن دوز مناسب برای انجام کیندلینگ، چندین دوز PTZ در چند گروه از موش‌های صحرایی به صورت داخل صفاقی تجویز شد. این دوزها، شامل دوزهای ۲۵ mg/kg، ۳۰ mg/kg، ۳۲ mg/kg، ۳۵ mg/kg و ۴۰ mg/kg بودند که نهایتاً دوز ۳۲ mg/kg PTZ، مناسب تشخیص داده شد. به نحوی که به منظور ایجاد کیندلینگ در گروه‌های آزمایشی، پنتیلین تترازول (PTZ) با دوز ۳۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، با فواصل ۲۴ ساعته به صورت داخل صفاقی در ۱۲ نوبت متوالی تزریق شد و نهایتاً باعث القای تشنجات جنرالیزه (مرحله سه تشنج)، در گروه کنترل شد.

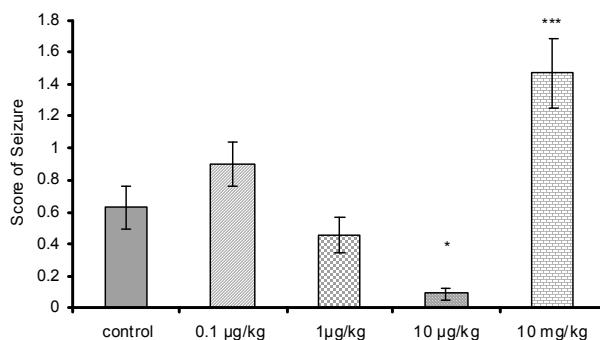
در هر نوبت ۳۰ دقیقه قبل از تجویز PTZ، بر اساس گروه



شکل ۲- تأثیر دوز ۱۰ $\mu\text{g}/\text{kg}$ و دوز ۱۰ mg/kg مرفین بر روند افزایش تشنج القاء شده با PTZ (کیندلینگ شیمیایی) در طی دوازده روز و مقایسه این دوزها با گروه کنترل. بررسی انجام شده نشان داد که در گروه کنترل روند کیندلینگ از روز دهم به بعد کامل شده است و روز دهم اولین روزی است که تفاوت معنی‌دار با روز اول شروع کیندلینگ از نظر درجه شدت تشنجات (Score of Seizures) دارد ($P < 0.001$). دوز ۱۰ mg/kg توانست روند کیندلینگ را در مقایسه با گروه کنترل تشدید کند به نحویکه در این گروه از روز سوم به بعد روند کیندلینگ کامل شد و روز سوم در این گروه اولین روزی است که تفاوت معنی‌دار با روز اول دارد. دوز ۱۰ $\mu\text{g}/\text{kg}$ مرفین توانست کیندلینگ شیمیایی را در مقایسه با گروه کنترل به تعویق بیندازد به طوریکه هیچ روزی با روز اول شروع کیندلینگ از نظر درجه شدت تشنجات (Score of Seizures) تفاوت معنی‌دار نداشت. نتایج به صورت Mean \pm SEM ارائه شده است. ($n=8-9$). ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

نتایج این تحقیق نشان داد که دوزهای فوق‌العاده ناچیز مرفین ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$) می‌تواند شدت تشنجات را در کیندلینگ شیمیایی القاء شده با PTZ کاهش دهد در حالیکه دوز ۱۰ mg/kg مرفین، اثر تشدید کننده تشنج‌زایی داشته و شدت تشنجات را افزایش می‌دهد.

کیندلینگ PTZ، با بسیاری از تغییرات، در سیستم گلوتامرژیک همراه است که این تغییرات نقش مهمی را در ایسکمی و یادگیری هم ایفا می‌کنند [۱۰]. مهار میانجی شده بواسطه گیرنده GABA_A در سیستم عصبی مرکزی در طی کیندلینگ شیمیایی با PTZ، کاهش می‌یابد [۴] و از طرفی عملکرد کانال‌های کلری تنظیم شونده با گابا را نیز کاهش داده و این را نیز مسئول کیندلینگ شیمیایی با PTZ می‌دانند، برخی دیگر نیز فعال سازی گیرنده NMDA و کاهش میزان مهار میانجی شده با GABA_A را پیش شرط ضروری در آغاز کیندلینگ القاء شده با PTZ میدانند [۱۳].



شکل ۱- تأثیر تجویز داخل صفاقی دوزهای مختلف مرفین بر میانگین ۱۲ روزه تشنج القاء شده با PTZ (کیندلینگ شیمیایی). دوز ۱۰ $\mu\text{g}/\text{kg}$ مرفین قادر به مهار کیندلینگ شده ($P < 0.05$)، در حالیکه دوز ۱۰ mg/kg باعث تشدید کیندلینگ نسبت به گروه کنترل شده است ($P < 0.001$). نتایج به صورت Mean \pm SEM ارائه شده است. * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$. ($n=8-9$)

یافته‌ها

در بررسی انجام شده در این تحقیق، مشخص شد که مرفین در دوزهای مختلف اثرات متفاوتی بر تشنجات کیندلینگ القاء شده با PTZ دارد به طوری که دوز ۱۰ mg/kg مرفین قادر است شدت تشنجات را در مقایسه با گروه کنترل افزایش دهد ($P < 0.001$) و باعث تشدید کیندلینگ شود در صورتی که دوز ۱۰ $\mu\text{g}/\text{kg}$ مرفین شدت تشنجات را کاهش داده ($P < 0.05$) و کیندلینگ را به تعویق انداخته است (شکل ۱).

در گروه ۱۰ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ، در طی روند کیندلینگ اختلاف هیچ یک از روزها با روز اول از نظر Score of Seizure معنی‌دار نبود لذا دوز ۱۰ $\mu\text{g}/\text{kg}$ مرفین قادر به تعویق انداختن کیندلینگ شیمیایی بود (شکل ۲). در گروه ۱۰ mg/kg مرفین، روند کیندلینگ از روز ۳ آغاز می‌شود ($P < 0.01$) این نشان دهنده این است که دوز ۱۰ mg/kg مرفین باعث تشدید روند کیندلینگ نسبت به گروه کنترل می‌شود (شکل ۲).

گروه ۱۰ mg/kg نسبت به گروه کنترل زمان تاخیری کمتری برای رسیدن به مراحل ۲ ($P < 0.001$)، ۳ ($P < 0.01$) و ۴ ($P < 0.01$) نشان داد (شکل‌های ۳A، ۳B و ۳C).

بحث

مطالعه حاضر شواهدی را فراهم آورد که دوزهای مختلف مرفین اثر پارادوکسیکال (دوگانه)، بر روی استعداد تشنج دارند.

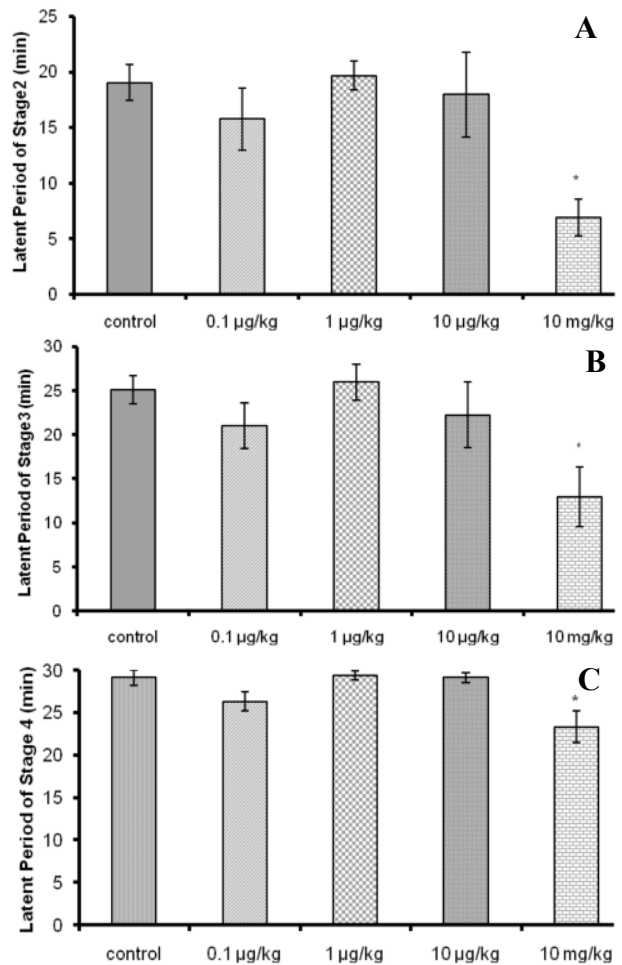
هیپوکامپ این بیماران کاهش پیدا می‌کند و نیز زوال نورون‌های گابارژیک در هیپوکامپ این بیماران مشاهده می‌شود. گاهی اوقات، فعالیت گیرنده‌های سالم گابا کاهش نمی‌یابد اما بیان گیرنده‌های گابای ناقص و رشد نیافته دیده می‌شود که می‌تواند باعث صرع‌زایی شود [۲].

به نظر می‌رسد که یک مسیر تحریکی فعال شونده با گیرنده اپیوئیدی وجود دارد، اما اثر آن اغلب توسط مسیرهای مهاری کلاسیک (که بیشتر شناخته شده است) پوشیده می‌شود، این موضوع احتمال اینکه عملکردهای اپیوئیدی از دوزهای بسیار پایین (ULD) آنتاگونیست‌های اپیوئیدی متاثر گردد را افزایش می‌دهد [۱۱]، چرا که این آنتاگونیست‌ها می‌توانند به طور انتخابی، مسیر تحریکی را بلوک کنند.

در حالیکه شواهدی برای برهم کنش مستقیم دوزهای بسیار پایین آنتاگونیست‌های گیرنده اپیوئیدی با انتقال گابارژیک وجود ندارد، آگونیست‌های اپیوئیدی مثل مرفین ممکن است با جنبه‌ای از انتقال گابارژیک، شامل ضعیف کردن آزادسازی غیروزیکیولی (nonvesicular) در نوکلئوس اکمنس، میانکنش داشته باشند [۱۱]. تصور می‌شود که اثر ضد تشنجی اپیوئیدها از طریق اثر مهاری روی مسیرهای تحریکی و افزایش تون گابارژیک میانجگری می‌شود [۱۱].

مشخص شده است که اپیوئیدها تحریک‌پذیری (excitability) نورون‌های خاص هیپوکامپ (hippocampal principal neuros) را به طور غیر مستقیم، با اثر بر اینتر نورون‌های گابارژیک کنترل می‌کنند زیرا نشان داده شده است که بیان قوی ژن‌های گیرنده‌های اپیوئیدی μ و δ ، در هیپوکامپ به نورون‌های گابا (GABA) ارژیک محدود شده است [۱۹].

همان‌طور که قبلاً ذکر شد دوزهای فوق‌العاده ناچیز مرفین در سطح سلولی قادر است پروتئین Gs را تحریک کند. در صورتیکه جفت شدن گیرنده اپیوئیدی را با پروتئین Gs در اینترنورون‌های گابارژیک مفروض بداریم که نیازمند تحقیق بیشتر است، به نظر می‌رسد که دلیل مهار تشنج در دوز $10 \mu\text{g/kg}$ مرفین این باشد که مرفین در دوزهای فوق‌العاده اندک، گیرنده خود را بر روی نورون‌های گابارژیک فعال کرده و سپس پروتئین Gs را تحریک می‌کند و با فعال شدن Gs، سلول گابارژیک تحریک شده که نتیجه تحریک



شکل ۳- اثر دوزهای مختلف مرفین بر روی زمان تاخیری رسیدن به مرحله ۲ (شکل A)، مرحله ۳ (شکل B) و مرحله ۴ (شکل C) تشنج. در تمام موارد دوز 10 i.p. mg/kg مرفین زمان تاخیری کمتری داشت. نتایج به صورت Mean \pm SEM ارائه شده است $P < 0.05$. (* n=8-9).

طرف دیگر یافت شده است که پپتیدهای اندوژن فرایندهای تحریک‌پذیری مرکزی (Central excitability) را تعدیل و تنظیم می‌کنند.

تصور می‌شود که برهم کنش گلوتامرژیک - اپیوئیدی، مکانیسم مهمی برای فرایندهای پلاستی سیتی سیناپسی، مثل تقویت درازمدت (LTP) و تضعیف درازمدت (LTD) یادگیری و حافظه یا فرایندهای پاتولوژیکی مثل صرع و دیگر بیمارهای سایکو پاتولوژیک باشد [۱۴].

یک تئوری کلاسیک برای صرع‌زایی بر این فرضیه استوار است که کاهش مهار در شبکه‌های نورونی باعث تحریک‌پذیری زیاد نورونی شده و منجر به پدیدار شدن تشنج می‌گردد. در تأیید این مطلب مطالعات هیستوشیمیایی نشان می‌دهد که تعدادی از زیر واحدهای گیرنده‌های $GABA_A$ و $GABA_B$ در

منابع

- [1] Atapour N, Kalantaripour TP, Nourpanah M, Niazi M, Chemical kindling and seizure susceptibility in morphine dependent rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 10 (2000) 483-487.
- [2] Avoli M, Louvel J, Pumain R, Kohling R, Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain. *Prog Neurobiol* 77 (2005) 166-200.
- [3] Barkia E, Grossman Y, Gutnick M, Long-term changes in neocortical activity after chemical kindling with systemic pentylentetrazole: An in vitro study. *J Neurophysiol* 72 (1994) 72-83.
- [4] Corda M, Orlandi M, Lecca D, Ciorgi o, Deacres in GABAergic function induced by pentylentetrazol kindling in rats: antagonism by MK – 801. *J Pharmacol Exp Ther* 262 (1992) 792-800.
- [5] Crain SM, Shen KF, Acute thermal hyperalgesia elicited by low – dose morphine in horma mice is blocked by ultra – low – dose naltrexone, unmasking potent opioid analgesia. *Brain Res* 888 (2001) 75-82.
- [6] Crain SM, Shen KF, Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioids tolerance/dependence liability. *Brain Res* 21 (2000) 227-235.
- [7] Feredoni M, Javan M, Semnanian S, Ahmadiani A, Chronic forced swim stress inhibits ultra-low dose morphine-induced hyperalgesia in rats. *Behav Pharmacol* 18 (2007) 667-672
- [8] Foote F, Gale k, Morphine potentates seizures induced by GABA antagonists and attenuates seizure induced by electroshock in the rat. *Eur J pharmacol* 95 (1983) 259-64.
- [9] Gallo BV, Epilepsy, surgery, and the elderly. *Epilepsy Res* 68 (2006) 83-86.
- [10] Hammers A, Asselin MC, Hinz R, Kitchen I, Brooks DJ, Duncan JS, Koepp Mj, Upregulation of opioid receptor binding following spontaneous epileptic seizures. *Brain* 130 (2007) 1009-1016.
- [11] Honar H, Riazi k, Homayoun H, Sadeghipour H, Dehpour AR, Ultra-low dose naltrexone potentates the anticonvulsant effect of low dose morphine on clonic seizure. *Neuroscience* 129 (2004) 733-742.
- [12] Honar H, Riazi k, Homayoun H, Demehri S, Dehghani M, Vafaie k, Ebrahim khani MR, Rashidi N, Gaskari SA, Dehpour AR, Lithium inhibits the modulatory effects of

سلول‌های GABA، افزایش تون گاباژیک است. نتیجه افزایش آزادسازی نوروترنسمیتر GABA، افزایش اثر مهارى آن بر روی نورون‌ها و شبکه نورونی و در نتیجه کاهش تشنج است.

بر عکس اثرات ضد تشنجی مرفین، اثر تشنج‌زایی (proconvulsant) آن، به طور معنی‌داری تحت تاثیر دوز پایین نالتراکسان (آنتاگونیست مرفین) قرار نمی‌گیرد. اثرات تشنج‌زایی دوزهای بالای اپیوئیدها به طور گسترده‌ای به اثرات مهارى پس گیرنده‌ای post-receptor inhibitory effect وصل شده است که منجر به مهار انتقال گابا ارژیک و متعاقباً افزایش آزادسازی نوروترانسمیتر تحریکی می‌شود [۱۱].

همان طور که قبلاً بیان شد مرفین در دوزهای معمولی یک آنالژیک است (پروتئین Gi/o را فعال می‌کند) لذا به نظر می‌رسد که مرفین در دوز ۱۰ mg/kg قادر به فعال کردن پروتئین G مهارى یا Gi/o می‌باشد. از آنجای که گیرنده‌های اپیوئیدی بر روی سلولهای GABA ارژیک هم وجود دارند [۱۹] و مطرح شدن پیشنهادهایی مبنی بر سرکوب انتقال سیناپسی گاباژیک متعاقب فعال سازی گیرنده‌های اپیوئیدی با مرفین در دوزهای معمولی [۸]، فعال شدن پروتئین Gi/o در سلولهای GABA ارژیک باعث مهار این سلول‌ها در نتیجه کاهش تون گاباژیک و کاهش مهار شده و نهایتاً منجر به افزایش شدت تشنج می‌شود. شاید این دلیل حداقل بخشی از اثر تشنج‌زایی (proconvulsant) مرفین (دوز ۱۰ µg/kg) در پژوهش حاضر و سایر تحقیقات ذکر شده باشد.

در مجموع اثرات متفاوت مرفین در دوزهای مختلف روی تشنج، پیشنهاد می‌کند که مرفین در غلظت‌های مختلف با مکانیسم‌های سیگنالینگ سلولی تحریکی یا مهارى عمل می‌کند. در نهایت با توجه به اثر کاهشی دوزهای بسیار ناچیز مرفین بر تشنجات القاء شده با PTZ در تحقیق حاضر و انتظار بروز عوارض جانبی بسیار کمتر ناشی از تجویز مکرر چنین دوزهای بسیار اندک، تحقیق کاربردی تجویز این دوزهای بسیار ناچیز مرفین در درمان بیماران مستعد به بروز صرع و مصروع پیشنهاد می‌گردد.

- potential duration of mouse dorsal root ganglion neurons in culture. *Brain Res* 491 (1989) 227-242.
- [17] Shen KF, Crain SM, Ultra-low doses of naltrexone or etorphine increase morphine's antinociceptive potency and attenuate tolerance/dependence in mice. *Brain Res* 757 (1997) 176-190.
- [18] Shih CJ, Doufas AG, chang HC, Recurrent seizure activity after epidural morphine in post – partum woman. *Can J Anaesth* 52 (2005) 727-729.
- [19] Stum RK, Zhou C, Schulz S, Holtt V, Neuronal types expressing mu- and delta-opioid receptor mRNA in the rat hippocampal formation. *J Comp Neurol* 469 (2004) 107-18.
- [20] Williams JT, Christie MJ, Manzoni O, Cellular and Synaptic Adaptations Mediating opioid Dependence. *Physiol Rev* 81 (2001) 343-299.
- morphine on susceptibility to pentylentrazole induce clonic Seizure in mice: involvement of a nitric oxide pathway. *Brain Res* 1029 (2004) 48-55.
- [13] LewisE, peris J, Bleck V, Harris R, Chmical kindling decreases GABA – activated chloride channels of mouse brain. *Pharmacol* 160 (1989) 104-6.
- [14] Schroeder H, Becker A, Hoell V, The effect of pentylenetetrazol kindling on synaptic mechanisms of interaction glutamatergic and opioid system in the hippocampus of rats. *Brain Res* 811(1998) 40-48
- [15] Shen KF, Crain SM, Cholera toxin-B subunit blocks excitatory opioid receptor mediated hyperalgesic effects in mice, thereby unmasking potent opioid analgesia and attenuating opioid tolerance/dependence. *Brain Res* 919 (2001) 20-30.
- [16] Shen KF, Crain SM, Dual opioid modulation of the action