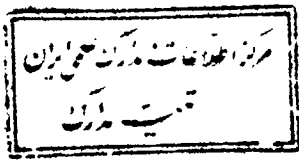


۲۶۰۹۴



۱۳۷۸ / ۶ / ۲۹

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه:

جهت دریافت درجه دکتری داروسازی

موضوع:

بررسی اثر سیستم گابا (GABA) بر رفتار بوییدن (sniffing) ناشی از آمفتامین در موشهای صحرایی

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر محمدرضا زرین دست

۳۷۴۵۱۲

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر محمدرضا اویسی

نگارش:

علیرضا قوام زاده بهابادی

سال تحصیلی:

۱۳۷۷-۷۸

۲۴۰۹۴

تقدیم به:

پیشگاه مقدس منجی عالم بشریت، حضرت ولی عصر (عج)

تقدیم به:

رولن پاک شهدای گلگون کفن ایران اسلامی

تقدیم به:

روح ملکوتی امام راحل و تمام عزیزانی که جای آنها در بین ما خالی

است.

تقدیم به:

پدر عزیز و بزرگوارم، به پاس تمامی زحماتی که از ابتدای زندگی ام تا به امروز برایم کشیده است و بستر مناسبی را برای ادامه تحصیلاتم فراهم آورد که من پس از خدلوند هر چه دارم، از اوست و همیشه خود را مدیون محبت هایش می‌دانم و سلامتی کامل او را از خدای متعال خواستارم.

تقدیم به:

مادر دلسوز، صبور و فداکارم که دعاهای پاک و خالصانه اش، همواره بدرقه راهم بوده است و این توفیق، جز در سایه از خود گذشتگی های او حاصل نمی‌شد. امیدوارم که این هدیه ناچیز را از من بپذیرد و مهر مادری اش همیشه شامل حالم گردد.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از استاد راهنمای محترم، معلم فرزانه، جناب آقای دکتر محمد رضا زرین دست که در تمامی مراحل انجام این پایان نامه از راهنمایی های علمی ایشان بهره مند گردیدم، نهایت سپاس و تشکر را دارم.

از جناب آقای دکتر محمد رضا اویسی که مشاورت این پایان نامه را بعهده گرفتند کمال تشکر و قدردانی را دارم.

از استادان گرامی دکتر فرخ شادان و دکتر حسن فرسام به خاطر زحماتشان در تصحیح پایان نامه نهایت تشکر و سپاس را دارم.

همچنین از جناب آقای دکتر موسی صاحب قرآنی که در طی این پایان نامه، همواره از مساعدتهای علمی ایشان بهره بردم، نهایت تشکر را دارم.

و با تشکر از اعضای محترم هیئت عملی گروه فارماکولوژی:

جناب آقای دکتر رضایت

جناب آقای دکتر جهانگیری

جناب آقای دکتر پوستی

جناب آقای دکتر قاضی

جناب آقای دکتر دهبور

جناب آقای دکتر ثمینی

فهرست مطالب

عنوان صفحه

فصل اول : مقدمه

- ۱-۱- تعاریفی برای رفتار ۲
- ۲-۱- انواع رفتار ۳
- ۳-۱- عوامل کنترل کننده رفتار ۴
- ۴-۱- رفتارهای استرئوتایپی ۵
- ۵-۱- رفتارهای استرئوتایپی حاصل از دوپامین ۶
- ۶-۱- رفتار بوکشیدن (Sniffing) ۸

فصل دوم : سیستم دوپامینرژیک

- ۱-۲- مقدمه ۱۱
- ۲-۲- دوپامین ۱۱
- ۱-۲-۲- سنتز دوپامین ۱۳
- ۲-۲-۲- ذخیره سازی دوپامین ۱۵
- ۳-۲-۲- رهاسازی دوپامین ۱۵
- ۴-۲-۲- بازجذب عصبی دوپامین ۱۶
- ۵-۲-۲- متابولیسم دوپامین ۱۷
- ۳-۲- تقسیم بندی گیرنده های دوپامینی ۱۷
- ۱-۳-۲- گیرنده D_1 ۲۰
- ۲-۳-۲- گیرنده D_2 ۲۱

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۲۱	۲-۳-۳-گیرنده D ₃
۲۲	۲-۳-۴-گیرنده D ₄
۲۲	۲-۳-۵-گیرنده D ₅
۲۲	۲-۴-ساختمان گیرنده های دوپامینی.....
۲۵	۲-۵-تأثیرات متقابل گیرنده های D ₁ و D ₂
۲۷	۲-۶-آگونیسست ها و آنتاگونیسستهای گیرنده های دوپامینی.....
۲۷	۲-۶-۱-آگونیسستهای انتخابی گیرنده D ₁
۲۹	۲-۶-۲-آنتاگونیسستهای انتخابی گیرنده D ₁
۳۰	۲-۶-۳-آگونیسستهای انتخابی گیرنده D ₂
۳۱	۲-۶-۴-آنتاگونیسستهای انتخابی گیرنده D ₂
۳۲	۲-۶-۵-آپومرفین.....
۳۳	۲-۶-۶-آمفتامین.....
۳۷	۲-۷-گیرنده های محیطی دوپامین.....
۳۹	۲-۸-دوپامین و برخی از بیماریهای مغزی.....
۳۹	۲-۸-۱-بیماری پارکینسون.....
۴۰	۲-۸-۲-بیماری هانتینگتون.....
۴۱	۲-۸-۳-Tardive dyskinesia.....
۴۱	۲-۸-۴-شیزوفرنی.....
۴۱	۲-۸-۵-سندروم Gilles de la Tourette.....

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۴۱	۲-۸-۶- سندروم Lesh-Nyhan
فصل سوم: سیستم گابائریژیک	
۴۴	۳-۱- سیستم گابائریژیک
۴۴	۳-۱-۱- مقدمه
۴۵	۳-۱-۲- انتشار GABA
۴۶	۳-۱-۳- سنتز GABA
۴۶	۳-۱-۴- کنترل سنتز GABA
۴۶	۳-۱-۵- رهایش GABA
۴۷	۳-۱-۶- بازجذب GABA (uptake)
۴۹	۳-۱-۷- مهارکننده‌های بازجذب GABA
۴۹	۳-۱-۸- متابولیسم GABA
۵۱	۳-۱-۹- متابولیت‌های GABA
۵۱	۳-۱-۱۰- مهارکننده‌های متابولیسم GABA
۵۱	۳-۲- چرخه GABA
۵۲	۳-۳- مسیرهای گابائریژیک در مغز
۵۲	۳-۴- گیرنده‌های GABA
۵۳	۳-۵- محل گیرنده‌های GABA
۵۴	۳-۶- ساختمان گیرنده‌های GABA

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
۳-۷- مکانیسم عمل گیرنده‌های GABA	۵۶
۳-۸- داروهای مؤثر بر سیستم گابائریک	۶۰
۳-۹- آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده GABA	۶۰
۳-۱۰- گیرنده‌های GABAC	۶۶
۳-۱۱- آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده GABAC	۶۷
۳-۱۲- اتورسپتورهای GABA	۶۸
۳-۱۳- اعمال فیزیولوژیک GABA	۶۹
۳-۱۴- نقش پاتوفیزیولوژیک GABA	۶۹
ارتباط GABA و صرع	۷۰

فصل چهارم: مواد و روشها

۴-۱- الف - داروها	۷۲
۴-۱- ب - حیوانات	۷۲
۴-۲- الف - روش کار	۷۳
۴-۲- ب - روشهای آماری	۷۳

فصل پنجم: نتایج

۵-۱- اثر باکلوفن بر بوییدن (Sniffing) ناشی از آمفتامین	۷۵
--	----

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۷۷	۵-۲- اثر دوزهای مختلف باکلوفن بر بوئیدن (Sniffing) ناشی از یک دوز آمفتامین
۷۹	۵-۳- اثر باکلوفن روی بوئیدن (Sniffing) ناشی از آپومرفین
۸۱	۵-۴- اثر آنتاگونیستهای گابائریک بر بوئیدن ناشی از آمفتامین
	۵-۵- اثر باکلوفن بر بوئیدن (sniffing) ناشی از آمفتامین در حضور آنتاگونیستهای GABA-A
۸۵	بحث
۸۷	خلاصه نتایج
۸۸	منابع

فصل اول:

مقدمه

۱-۱- تعاریفی برای رفتار

از میان تعاریف زیادی که برای رفتار عنوان شده است که به بعضی از آنها اشاره میشود. در یک تعریف که برای رفتار آمده گفته می‌شود، رفتار فنوتیپی است که ما به منظور رسیدن به ژنوتیپ مورد ارزیابی قرار می‌دهیم. از این نظر که رفتار، پیچیده بوده و پیوسته در حال تغییر است و از نظر تکاملی سیال می‌باشد، یک فنوتیپ خاص و مشکل است (۲۱). ساده‌ترین تعریفی که برای رفتار می‌توان گفت این است که هر عملی را که موجود زنده انجام می‌دهد رفتار است. یعنی در واقع اگر حیوان زنده باشد، بطریقی در حال انجام رفتار است (۱۵ و ۱۲). تعریف دیگری که می‌توان برای رفتار ارائه کرد، جمع کل حرکت‌های یک موجود زنده است که بطور پیوسته توسط محرکهایی که از محیط می‌رسد، تعدیل می‌شود (۱۵). عمل اصلی و اولیه سیستم عصبی رفتار است (۸). رفتار شامل هرگونه فعالیت قابل مشاهده و بیرونی جاندار است. در بیشتر موارد رفتار شامل نوعی جنبش است، خواه بصورت حرکات اجزای بدن و یا جابجایی آشکار باشد. بهر حال ترشح به محیط بیرون، تغییر رنگ یا تغییرات آرام ناشی از رشد نیز جزء رفتارها محسوب می‌شود. گاهی اوقات عدم انجام فعالیت آشکار خود حالتی از رفتار محسوب می‌شود. رفتار به هر صورت که باشد بطور مستقیم یا غیرمستقیم به بقای جاندار کمک می‌کند. علاوه بر اینها جلوه‌های رفتار نیز همانند کنش‌های آنها در معرض تکامل هستند. رفتار و کنش با همدیگر تکامل می‌یابند (۳۷). رفتار شامل تمام پاسخهای موجود زنده به محیطش می‌باشد، رفتار ممکن است پنهان باشد مثلاً در شناخت^(۱)، اما رفتار اغلب براحتی قابل مشاهده است مثل یک عمل حرکتی^(۲) از قبیل حرکت و یا یک پاسخ خود مختار. در انسان رفتارهایی که در زبان دخیل هستند از اهمیت خاصی برخوردار هستند (۶).

۱-۲- انواع رفتار

رفتار از دیدگاههای مختلف به انواع مختلفی تقسیم بندی می شود. روانشناسان که محدوده وسیعی از کارشان تحقیق در زمینه های مختلف رفتار است، رفتارها را به دو دسته تقسیم بندی می کنند. دسته اول، رفتارهای آشکار^(۱) هستند. این رفتارها به آن دسته از رفتارهای فرد گفته می شود که بطور مستقیم قابل مشاهده هستند، مثل صحبت کردن، نوشتن، راه رفتن و غیره. ولی دسته دوم، رفتارهای پنهان^(۲) هستند. این رفتارها به اعمال درونی فرد گفته می شود که بطور مستقیم قابل مشاهده نیستند؛ مثل یادگیری، تفکر، تخیل و غیره. ما از طریق رفتارهای آشکار به رفتارهای پنهان پی بریم و هرچند که برخی از روانشناسان برای رفتار آشکار اهمیت بیشتری قائل می شوند و گروهی دیگر به رفتارهای پنهان توجه بیشتری دارند، بقول گیج ویرلاینر، همه روانشناسان نیاز دارند تا رفتارهای آشکار فرد را مورد مشاهده قرار دهند تا تعیین کنند آیا تغییراتی که یادگیری نام دارند، در فرد اتفاق افتاده اند یا خیر. رفتار آشکار موجودات زنده، برای روانشناسان رفتارگرا موضوع مهم علم روانشناسی است و پدیده های دیگر روانشناختی از جمله احساس، ادراک، اندیشه و سایر فرآیندهای ذهنی را در پرتو رفتار آشکار مورد بحث و بررسی قرار می دهند (۱).

در تقسیم بندی Linnaean رفتارها به رفتارهای انگیزشی^(۳)، تکمیلی^(۴)، و پس تکمیلی^(۵) تقسیم میشوند، یک طبقه بندی دیگر، رفتارها را به رفتارهای بازتابی، تروپسمها^(۶)، تاکسیها^(۷)، غریزی^(۸) یا رفتارهای آموخته^(۹) تقسیم می کند و در یک تقسیم بندی رفتارها به دسته های وسیع همسرطلبی، تهاجمی و ... تقسیم می شوند (۲۱).

- 1- Overt Behaviours
- 3- Appetitive
- 5- post Consummatory
- 7- Taxies
- 9- Learned

- 2- Covert Behaviours
- 4- Consummatory
- 6- Tropism
- 8- Instinct

۱-۳- عوامل کنترل کننده رفتار

عامل کنترل کننده رفتار به نظر روانشناسان رفتارگرا، محیط بیرونی فرد است. B.F.Skinner در باره تأثیر محیط فیزیکی و اجتماعی صراحتاً گفته است، «فرد بر محیط عمل نمی‌کند بلکه این محیط است که بر فرد عمل می‌کند». به اعتقاد اسکینر محیط در طول تاریخ تکامل نوع جاندار و در طول زندگی فرد، همواره بر او تأثیر گذاشته است و در مورد اول موهبت ژنی^(۱) نوع را تعیین کرده و در مورد دوم مجموعه رفتار فرد را بوجود آورده است. بدین منوال، وی برای توجیه رفتار انسان و تعیین عوامل کنترل کننده رفتار، ذخائر ژنی و تاریخچه فردی را کافی می‌داند. در مقابل روانشناسان غیر رفتارگرا از جمله شناخت‌گرایان می‌گویند انسان از یک نظام درونی تصمیم‌گیری برخوردار است که رفتار او را کنترل می‌کند. بنابراین اعتقاد، شخص در انجام اعمال خود صاحب اراده و دارای حق انتخاب است(۱).

1- Gentic endowment

۱-۴- رفتارهای استرئوتایپی

به رفتارهای استرئوتایپی، طرح‌های عملی ثابت^(۱) نیز گفته می‌شود. یک طرح عملی ثابت (FAP) یک پاسخ رفتاری است که بوسیله محرک خاصی برانگیخته می‌شود و برای ظهور این پاسخ احتیاجی به یادگیری قبلی نیست؛ از این جهت مشابه یک بازتاب است. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد، در مهره‌داران طرح‌های عملی ثابت بوسیله برنامه‌های حرکتی مرکزی کنترل می‌شوند. مثلاً برای حرکت جابجایی^(۲) در گربه‌ها یک برنامه مرکزی وجود دارد. پاسخ‌های بسیار دیگری از مهره‌داران دیده می‌شود که بعضی از آنها پیچیده هستند و نشان می‌دهد که طرح‌های مرکزی در آنها دخالت دارند. این پاسخ‌ها شامل بلع، گزیدن، خود تمیز کردن، ارگاسم، سرفه، خمیازه، استفراغ، و رفلکس‌های از جا پریدن می‌شوند.

پس از فهم این مطلب که FAP بوسیله برنامه‌های مرکزی تولید می‌شود، بروز این طرح حرکتی را شرح می‌دهیم.

آزمایش‌های متعددی که در این زمینه انجام شده است، پیشنهاد می‌کند که گروهی از سلولهای ویژه در پستانداران ممکن است دستگاه فرماندهی^(۳) را بسازند که اعمال حرکتی از پیش برنامه‌ریزی شده را براه اندازد. ایجاد یک عمل حرکتی پیچیده ممکن است عمل چند سلول عصبی یا دستگاه‌های فرماندهی را در برگیرد که هر یک مسئول قسمتی از محدوده حرکت هستند.

بنظر می‌رسد که دستگاه‌های فرماندهی معین بوسیله مکانیسم‌های عصبی که با جنبه‌های خاصی از ورودی حسی سازگاری دارند، برانگیخته می‌شوند. اتولوژیستها^(۴) به این نوع مکانیسم، مکانیسم رهاسازی غریزی، می‌گویند. طبیعت و ماهیت این مکانیسم هنوز بطور کامل شناخته نشده است. با وجود این می‌دانیم که سلولهای عصبی منفرد دستگاه

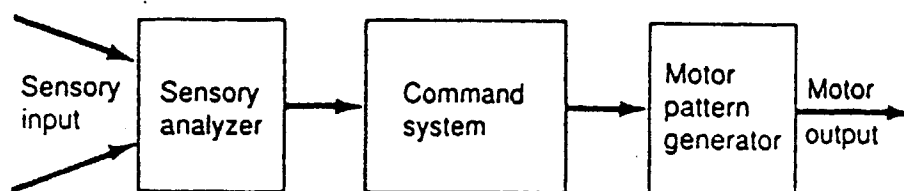
1- Fixed Action Pattern

2- Locomotion

3- Command system

4- Autologists

عصبی مهره‌داران می‌توانند به مشخصات فوق‌العاده ویژه ورودی حسی پاسخ دهند، معقول است که این قبیل یاخته‌های عصبی را عناصر مهم مکانیسم رهاسازی غیرعصبی فرض کنیم. اساس عصبی احتمالی که برای طرح‌های عملی ثابت، ارائه شده است، در شکل (۱-۱) نشان داده شده است (۲۵).



شکل ۱-۱- یک مدل ساده از سازماندهی عصبی طرح‌های عملی ثابت

۱-۵- رفتارهای استرئوتایپی حاصل از دوپامین

رفتارهای استرئوتایپی در موشهای آزمایشگاهی (Rat, Mice) رفتارهایی هستند که بصورت قراردادی و مداوم انجام می‌شوند. این رفتارها شامل رفتارهای بوکشیدن^(۱)، لیسیدن^(۲)، بالا رفتن^(۳)، تمیز کردن^(۴)، روی دوپا ایستادن^(۵) و رفتار چرخشی^(۶) (پس از

- 1- Sniffing
- 3- Climbing
- 5- Rearing

- 2- Licking
- 4- Grooming
- 6- Rotation