

17th NVEV



تاثیر قبل و پس از تولد بوپروپیون بر روی دامنه **Population**
Spike مقاطع زنده هیپوکامپ در نوزادان موشهای آزمایشگاهی

نگارنده: سمیه حیثیت طلب

دانشکده علوم

گروه زیست شناسی

۱۳۸۸

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

اساتید راهنما:

دکتر صمد زارع

دکتر فیروز قادری پاکدل

استاد مشاور:

دکتر شهربانو عریان

۱۳۸۹/۴/۸

توجه: اطلاعات مذکور علمی باشد
تسبیح مذکور

۱۳۸۷۴۷

پایان نامہ نمبر حسیہ ۱۸۶/۲۴ شماره - مورد پذیرش هیات محترم
داوران با رتبہ عالی و نمبر ۲ قرار گرفت.

1- استاد راہنما و رئیس ہیئت داوران : دکتور سید زارع دکتور فیروز آبادی
2- استاد مشاور : -

3- داور خارجی : دکتور فریح فریح

4- داور داخلی : دکتور سید جامی
5- نماینده تحصیلات تکمیلی : دکتور سید استاد

تقدیر و تشکر

- از اساتید راهنمای بزرگوار و عالیقدرم جناب آقای دکتر صمد زارع و جناب آقای دکتر فیروز قادری پاکدل که پیوسته و بی دریغ حامی من بودند و آموخته هایم را در طول تحصیل علم فیزیولوژی مدیون کمکها و مساعدتهایشان هستم.
- از همکاری کلیه اساتید و کارکنان دانشکده پزشکی ارومیه بویژه گروه فیزیولوژی این دانشکده تشکر و قدردانی می کنم.
- از اساتید بزرگوار که در طی دوران تحصیلم از محضر پرفیضشان بهره برده ام .
- از خانم دکتر شهربانو عریان که مشاوره پایان نامه را تقبل نمودند.
- از تمامی عزیزانی که به هر نحو مرا یاری کردند تا این کار به سرانجام رسد.

تقدیم به پدر و مادر مهربانم

یگانه برادرم سعید

و

استاد ارجمند و بزرگوارم جناب
آقای دکتر فیروز قادری پاکدل

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده فارسی.....
	فصل اول: کلیات و مروری بر مطالب گذشته
۲	۱-۱- مقدمه.....
۵	۱-۲- اثرات سیناپتیک داروها.....
۶	۱-۳- افسردگی و درمان آن.....
۸	۱-۴- اثر انواع آنتی دپرسانته‌ها بر سیناپسها.....
۹	۱-۵- اهمیت مکانیسم‌های وابستگی.....
۱۰	۱-۶- داروهای مهم برطرف کننده وابستگی به مواد دارویی.....
۱۱	۱-۷- اهمیت LTP در مطالعات وابستگی به مواد.....
۱۳	۱-۸- مکانیسم‌های اثر داروهای ضد افسردگی.....
۱۴	۱-۹- کلیات داروی بوپروپیون.....
۱۵	۱-۹-۱- استفاده های دارویی از بوپروپیون.....
۱۵	۱-۹-۲- اثرات بوپروپیون بر موادی با استعمال نامتعارف.....
۱۶	۱-۱۰- بازنگری متون علمی.....
۱۶	۱-۱۰-۱- اثرات فارماکولوژی - رفتاری بوپروپیون.....
۱۶	۱-۱۰-۱-۱- اثرات اضطراب زایی/اضطراب زدایی.....
۱۷	۱-۱۰-۱-۲- اثرات ضد افسردگی داروی بوپروپیون.....
	۱-۱۰-۱-۳- مکانیسم‌های نوروشیمیایی توجیه کننده اثرات
۱۸	ضد افسردگی بوپروپیون.....
۱۹	۱-۱۱- متابولیت‌های بوپروپیون.....
۲۰	۱-۱۲- اثرات روان گردان بوپروپیون.....
۲۰	۱-۱۲-۱- رفتارهای غیرشرطی مرتبط با اثرات روان گردان.....
	۱-۱۲-۲- رفتارهای شرطی مرتبط با اثرات روان گردان بوپروپیون
	۱-۱۳- اثرات بوپروپیون در رفتارهای غیر شرطی کنترل شده
۲۱	نیکوتین.....
۲۲	۱-۱۳-۱- اثرات بوپروپیون بر تمایل به نیکوتین.....
۲۳	۱-۱۳-۲- اثرات بوپروپیون بر ترک نیکوتین.....
۲۳	۱-۱۳-۳- اثرات بوپروپیون در اجتناب از نیکوتین.....
	۱-۱۳-۴- مکانیسم‌های توجیهی نوروشیمیایی اثرات بوپروپیون بر
۲۳	رفتارهای کنترل شده نیکوتین.....

	۱-۱۴- فارماکوکینینیک، تداخلات دارویی، عوارض جانبی
۲۴ بوپروپیون
۲۶ ۱-۱۵- اثرات بوپروپیون در ترک سیگار
 ۱-۱۵-۱ وابستگی به سیگار یادگیری قابل تفسیر با مدل
۲۷ LTP است
 ۱-۱۵-۲ وابستگی به سیگار روندی حاصل از تغییرات سیناپسی
۲۸ است
۲۹ ۱-۱۶- هیپوکامپ و ساختمان داخلی آن
۳۰ ۱-۱۷- مطالعات فرایندهای سیناپتیک
۳۱ ۱-۱۷-۱ شکل پذیری سیناپسی
 ۱-۱۷-۲ شکل پذیری سیناپسی در جهت کارآیی سلول پس
۳۲ سیناپسی
۳۳ ۱-۱۷-۳ مدل LTP برای مطالعات مختلف
۳۴ ۱-۱۷-۴ هیپوکامپ و LTP
۳۴ ۱-۱۷-۵ LTP در نواحی مختلف هیپوکامپ
۳۵ ۱-۱۷-۶ پروتکل‌های ایجاد LTP
۳۶ ۱-۱۷-۷ مراحل ایجاد تقویت طولانی مدت
۳۸ ۱-۱۷-۸ اثر استرس و آنتی دپرسانتها بر شکل پذیری عصبی
۴۰ ۱-۱۷-۹ اثر آنتی دپرسانتها بر تنظیم گره‌های شکل پذیری سیناپسی

۴۱ ۱-۱۷-۱۰ اثرات آنتی دپرسانتها بر رسپتورهای NMDA و تقویت
 طولانی مدت

فصل دوم: مواد و روش کار

۴۴ ۲-۱- فهرست و مشخصات مواد داروها و دستگاه‌های مورد استفاده
۴۶ ۲-۲- حیوانات
۴۶ ۲-۳- گروه‌های آزمایشی
۴۶ ۲-۴- پروتکل تهیه مایع مغزی نخاعی مصنوعی به صورت STOCK
۴۷ ۲-۵- تاریخچه مطالعات روی برشهای زنده مغزی
۴۸ ۲-۵-۱ تهیه مقاطع زنده هیپوکامپ
۵۰ ۲-۶- مطالعات الکتروفیزیولوژیک در مقاطع مغزی
۵۲ ۲-۷- ثبت خارج سلولی پتانسیل میدانی
۵۲ ۲-۷-۱ تئوری پتانسیل میدانی

۵۳ ۲-۸- پارامترهای قابل بررسی در ثبت پتانسیل میدانی
۵۵ ۲-۹- برنامه های آماری

فصل سوم: یافته های تحقیق

۵۶ ۳-۱- نتایج
	فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری
۷۱ بحث
۴۹ پیشنهادات پژوهشی
۹۵ منابع

فهرست شکلها

فصل اول

۷ شکل ۱-۱- ساختارهای لیمبیک و ارتباطات آن با افسردگی
۱۵ شکل ۱-۲- ساختار بوپروپیون
۲۰ شکل ۱-۳- ساختارهای بوپروپیون و متابولیت‌های آن
۳۰ شکل ۱-۴- مسیرهای ورودی و خروجی هیپوکامپ
۳۵ شکل ۱-۵- پروتکل‌های القا

فصل دوم

 شکل ۲-۱- موقعیت ثبت پاسخهای فیزیولوژیک تیپیک در یک
۵۱ آزمایش ثبت از اسلایس هیپوکامپ
۵۳ شکل ۲-۲- موقعیتهای source و sink در ثبت خارج سلولی
 شکل ۲-۳- موقعیت الکترودهای تحریکی و ثبت و نحوه اندازه گیری
۵۴ شیب fEPSP, دامنه PS

فهرست نمودارها

فصل سوم

۵۷ نمودار ۳-۱- تغییرات دامنه PS در یک نمونه از اسلایس گروه کنترل
۵۸ نمودار ۳-۲- تغییرات دامنه PS در پاسخ های ارایه شده در گروه کنترل
 نمودار ۳-۳- تغییرات دامنه PS در پاسخ های ارایه شده در

- ۵۹ اسلایسهای هیپوکامپ موشهای گروه نرمال سالین بعد از
تحریک کزازی PB.....
- ۶۰ نمودار ۳-۴ تغییرات دامنه PS در یک نمونه از اسلایس گروه تحت
تیمار.....
- ۶۱ نمودار ۳-۵ تغییرات دامنه PS در پاسخ های ارایه شده در
گروه تحت تیمار.....
- ۶۳ نمودار ۳-۶ میزان تغییر دامنه اسپایکهای جمعیتی در گروه های
کنترل و تیمار با بوپروپیون بعد از تحریک prim burst.....
- ۶۴ نمودار ۳-۷ اثر پرفیوژن بوپروپیون با غلظت ۱۰ میکرومول بر
روی مقدار دامنه PS در مقاطع زنده هیپوکامپ نوزادان تحت
تیمار در دوران جنینی و شیرخواری.....
- ۶۵ نمودار ۳-۸ اثر پرفیوژن بوپروپیون با غلظت ۵۰ میکرومول
بر روی مقدار دامنه PS در مقاطع زنده هیپوکامپ با تیمار
دوران جنینی و شیرخواری.....
- ۶۶ نمودار ۳-۹ مقایسه اثر پرفیوژن بوپروپیون با غلظت ۵۰
میکرومول بر تغییرات دامنه PS در بین گروه های تفکیک شده
در اسلایسهای مربوط به هیپوکامپ نوزادان تحت تیمار در
دوران جنینی و شیرخواری.....
- ۶۷ نمودار ۳-۱۰ اثر پرفیوژن بوپروپیون با غلظت ۲۰۰ میکرومول
بر روی مقدار دامنه PS در مقاطع زنده هیپوکامپ با تیمار
دوران جنینی و شیرخواری.....
- ۶۸ نمودار ۳-۱۱ نمونه ثبت شده از اسلایسی که بر اثر پرفیوژن
بوپروپیون با غلظت ۲۰۰ میکرومول دامنه PS در آن کاملاً حذف
شده و در ثبتهای متوالی به حالت اولیه برگشت ننموده است.
- ۶۹ نمودار ۳-۱۲ نمونه تحت تیمار بوپروپیون و بدون تیمار اولیه
و پرفیوژن شده با ۲۰۰ میکرومول بوپروپیون.....
- ۷۰ نمودار ۳-۱۳ میزان تغییرات دامنه دو گروه تیمار شده و
نشده با پرفیوژن ۲۰۰ میکرومول بوپروپیون.....

چکیده:

بوپروپیون داروی ضدافسردگی آتیپیکی است که در حال حاضر عمدتاً برای کمک به ترک سیگار استفاده می شود. این دارو قادر است وابستگی به سیگار را که فرآیندی سیناپسی است بشدت کاهش دهد. در مطالعه حاضر اثرات تجویز طولانی مدت بوپروپیون (40 mg/Kg) در دوران بادراری و شیرخواری بر شکل پذیری سیناپسی از نوع تقویت طولانی مدت (Long Term Potentiation) در مقاطع هیپوکامپ نوزادان بررسی شده است. برای ایجاد پاسخ از تحریک Prim Burst (PB) در حالت *In vitro* استفاده شده است. جهت این تحقیق اسپایکهای دسته جمعی برانگیخته قسمت Strata pyramidal ناحیه CA1 هیپوکامپ به دنبال تحریک شاخه های شافر (Schaffer collaterals) در مقاطع مغزی گروه های کنترل، نرمال سالین و موشهایی که تحت تیمار با بوپروپیون قرار داشتند ثبت شدند. آنالیز داده های حاصل در بین گروه ها نشان داد که القای LTP در بین دو گروه کنترل و نرمال سالین تفاوت معنی دار نداشته ولی در گروه تیمار میزان القای LTP و دوام آن نسبت به دو گروه فوق بطور معنی داری کاهش می یابد. همچنین دامنه PS در مقاطع تحت تیمار فوق و با تاثیر پرفیوژن بوپروپیون بصورت وابسته به دوز (دوزهای پرفیوژن ۱۰، ۵۰ و ۲۰۰ میکرومول) کاهش می یابد. با توجه به نتایج حاصل، به نظر می رسد تعدادی از مکانیسمهای درگیر در کارآیی و سازگاری سیناپسی می توانند تحت تاثیر تیمار پیش از تولد بوپروپیون قرار گیرند. تحقیقات سایر محققین دخالت نوروترانسمیترهای دوپامین، سروتونین، گابا و گلوتامات در بروز اثرات بوپروپیون را پیشنهاد کرده اند.

کلیدواژگان: بوپروپیون، اسپایکهای دسته جمعی، برشهای زنده هیپوکامپ، تقویت طولانی مدت

فصل اول :

کلیات و مروری بر مطالب گذشته

۱-۱- مقدمه

وابستگی به مواد و ترکیبات مخدر و الکل یکی از ناهنجاری‌های آزار دهنده و در حال گسترش جوامع انسانی بوده و هزینه‌های زیادی را دولت‌ها برای مبارزه یا ریشه کن نمودن آن صرف می‌کنند. استعمال برخی مواد با نام داروهای نرم^۱ (مثل الکل و سیگار) در خیلی از جوامع بدلیل عدم وجود نگرش جرم برای آنها، شیوع فراوانی دارند. بر اساس گزارش سازمان ملل (UN's world drug report 2000) در سال ۲۰۰۰ میلادی بیش از ۱۳۰ کشور با مشکلات و مسایل مربوط به اعتیاد گریبان‌گیر بودند. براساس این گزارش بیشترین نوع ماده اعتیادآور با بیشترین آمار مصرف در اروپا مربوط به الکل می‌باشد (۱۳۱).

در بین سالهای ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۰ میلادی حدود ۳۰ درصد از افراد بالغ در آمریکا مصرف کننده سیگار بودند. به نظر می‌رسد یک چهارم جمعیت آمریکا مصرف کننده سیگار بوده و گروه‌های جوان بیشترین سهم را دارند. اعتیاد به نیکوتین اگرچه در خیلی از جوامع جرم تلقی نمی‌شود ولی به نظر می‌رسد سهم عمده هزینه‌های بهداشتی جوامع صرف پیشگیری، درمان یا حذف عوارض سیگار می‌گردد. سیگار نه از جنبه وابسته‌کنندگی که از نظر عوارض تنفسی و سایر بیماری‌ها بطور مستقیم یا غیرمستقیم عامل خطرناک است. سالانه در آمریکا ۴۳۰۰۰۰ نفر و در کل دنیا حدود ۵ میلیون نفر در اثر بیماری‌های حاصل از مصرف سیگار می‌میرند (۱۵،۴۳). وابستگی به مواد و ترکیبات مختلف، امروزه به عنوان بیماری و نه به عنوان ناهنجاری در نظر گرفته شده و عمدتاً مورد توجه مراکز زیادی در دنیا می‌باشد. سیگار در ۸۰٪ از مرگ‌های وابسته به سرطان ریه و بیماری‌های مزمن انسدادی تنفسی^۲ (COPD) و در ۱۷٪ از مرگ‌های ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی عامل اصلی می‌باشد. در اروپا و آمریکا ۷۰٪ از همه سیگاریها یک بار سیگار

^۱-Soft Drugs

^۲-Chronic Obstructive Pulmonary Disease

را ترک می‌کنند و ۳۵٪ تلاش به ترک یک بار در سال دارند و فقط ۶٪ از این افراد موفق می‌شوند که ترک کنند.

بطور متوسط در جوامع شهری سیگار موجب از دست دادن ۱۲ سال سلامتی اجتماعی شده و ۸ سال از عمر هر فرد مصرف‌کننده را کاهش می‌دهد. به نظر می‌رسد با شیوع مصرف سیگار تمایل شدیدی برای کشف و گسترش درمانهای موثر که ترک سیگار را تسهیل کند وجود دارد (۲۳). سالها تصور می‌شد که اعتیاد و وابستگی به مواد یک ناهنجاری شخصیتی و روحی بوده و افراد سست اراده به آن مبتلا می‌گردند، در حالیکه با گسترش علوم نتایج تحقیقات متعدد نشان داده است که وابستگی به عامل خاص که در نگاه عام به آن اعتیاد می‌گویند، فرآیندی است که در اثر تغییرات در ساختار و عملکرد سیناپسها حاصل می‌گردد. این تغییرات محدوده متغییری داشته و می‌تواند شامل تغییرات ساختاری و مورفولوژیکی نیز گردد. مواد وابسته‌کننده، ترشح و ریتم ترشح نوروترنسمیترها را بهم زده و موجب بروز تغییرات سیناپسی می‌گردند. تغییرات حاصله در سیناپسها، در محورهای هسته‌های مختلف مغزی گاه چنان پایدار می‌شود که فرد نمی‌تواند از مصرف آن ماده رهایی یابد و نوعی یادگیری پایدار در مدار پاداش برای آن ایجاد می‌شود. بنابراین تحقیق روی وابستگی به مواد از طریق تحقیق روی فعالیت سیناپسها قابل دسترسی است (۷۳، ۸۰). نیکوتین مهمترین ماده وابسته‌کننده در بین ۳۵۰۰ تا ۴۰۰۰ ترکیبی است که در هنگام سوختن سیگار تولید می‌گردد و ترکیب اعتیادآور اصلی تنباکو است.

شناخت مکانیسم‌های سلولی-مولکولی اعتیاد در سالیان اخیر موجب رشد سریعی در ساخت داروهای مختلف شده است. مکانیسم اثر ترکیبات وابسته‌کننده و داروهای درمانگر طیف وسیعی از مطالعات علوم مختلف را شامل شده است (۸۰).

بوپروپیون^۱ (نام تجاری آن Wellbutrin یا Zyban است) که اولین بار برای درمان افسردگی ساخته شد، به گروه شیمیایی تری متیل مونو سیکلیک فنیل آمینو کتون تعلق دارد.

فرمول شیمیایی آن 1-(1,1-dimethylethyl)amino]-2-(3-chlorophenyl)-1-(±) propanone می‌باشد. اگرچه این دارو برای اولین بار به عنوان داروی ضدافسردگی استفاده و طبقه بندی شد، ولی بتدریج مشخص

^۱-Bupropion

گردید اثرات آن کمی متفاوت تر از هم گروه‌های خود بوده و احتمالاً مکانیسم اثر آن نیز با داروهای کلاسیک ضدافسردگی مثل: سه حلقه ایها^۱، مهارکننده مونوآمین اکسیداز^۲، مهار کننده انتخابی بازجذب سروتونین^۳ تفاوت دارد (۱۱۷). سابقاً برای کاهش مصرف سیگار در افراد از داروهای مقلد اثر نیکوتینی استفاده می کردند ولی این دارو اولین داروی غیر نیکوتینی می باشد که توسط FDA^۴ برای ترک سیگار کاربرد یافته است (۲۳). مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان داده است که برخی از افراد افسرده‌ایی که سیگاری بودند و این دارو را مصرف می‌کردند براحتی سیگار را می توانستند ترک نمایند (۷۰). به این ترتیب یافته های کلینیکی نشان داد که این دارو بیش از آنکه یک داروی ضد افسردگی باشد یک عامل ترک سیگار است (۱۲۸). یکی از عوارض جانبی این دارو در مشاهدات بالینی، اختلالات فرآیندهای یادگیری بوده (۱۱۷). ولی تاکنون در مورد برخی از اثرات این دارو روی نوروها (مثل اثرات آن در حافظه و یادگیری) یا اثرات جانبی آن مطالعات عمیقی صورت نگرفته است.

همچنانکه بیان شد وابستگی به مواد نوعی یادگیری ناهنجار سیستمهای مغزی می باشد و بهترین مکان برای مطالعه آن در بعد سلولی مولکولی، هیپوکامپ^۵ است.

هیپوکامپ از جمله ساختارهای درگیر در روند وابستگی دارویی است و نیز نقش حیاتی در روندهای یادگیری و حافظه دارد (۴۹). بدلیل اینکه سیناپسهای هیپوکامپ دارای ساختار لایه ای ساده و قابل مطالعه ای می باشند و براحتی می توان در آن مدل شکل پذیری طولانی مدت یا LTP را القاء نمود. در این تحقیق، اثرات استفاده مزمن این دارو در دوران جنینی و شیر خواری بر روی رفتار شکل پذیری سیناپسی مورد بررسی قرار گرفته است. لازم به ذکر است اگر چه این دارو در فارماکوپه بسیاری از کشورها بعنوان داروی ترک سیگار وارد شده ولی اطلاعات زیادی در خصوص

¹-Tri Cyclic Antidepressants

²-Monoamine Oxidase Inhibitors

³-Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

⁴-Food Drug Administration

⁵-Hippocampus

اثرات دارو روی سیناپسها و تقویت سیناپسی در مقاطع زنده مغزی وجود نداشته و از این نظر آزمایشات حاضر در نوع خود بسیار جدید می باشد. در این پروژه سعی شد با تعیین اثر بوپروپیون روی برخی شاخصهای شکل پذیری سیناپسی در مورد مکانیسم اثر آن روی پدیده های سیناپسی اطلاعات علمی مناسبی استخراج گردد. با توجه به جمیع اطلاعات، فرضیه این پژوهش آن است که بوپروپیون از طریق کاهش تقویت سیناپسی موجب بروز علائم کاهش وابستگی جسمانی به برخی ترکیبات دخانی می گردد.

۲-۱- اثرات سیناپتیک داروها

ویژگیهای ساختاری و عملکردی نورونها جایگاههای خاصی را فراهم می نماید تا داروها بتوانند بصورت خاص یا عام بر سیستم عصبی مرکزی تاثیر داشته باشند. دارو می تواند بر جنبه های خاصی از متابولیسم، رهایش و عملکرد یک نوروترنسمیتر، جایگاه و ویژگی یافتگی^۱ آن موثر باشد که مکانیسم دارو را می توان با مطالعات سیستماتیک دوز- پاسخ و از ارتباط زمان- پاسخ تعیین کرد. در عین حال دارو می تواند تاثیرات عمومی بر روی متابولیسم عصبی، تعادل یونی یا یکپارچگی غشا^۲ داشته باشد که در تاثیرات عمومی زمان- پاسخ یا دوز- پاسخهای مختلفی، مشاهده می شود بعنوان مثال خصوصیات عصبی مثل سرعت شلیک به تخلیه محرک خارجی یا پیس میکر درونی، بر جریانات یونی در حال استراحت یا طول اکسون وابسته است. داروها از نظر جایگاه تاثیر بر روی ترنسمیترها در دو زیر گروه طبقه بندی می گردند: داروهایی با جایگاه اثر پیش سیناپسی و جایگاه اثرات پس سیناپسی

داروهایی با جایگاه اثرات پیش سیناپسی:

بعنوان مثال میزان نوروترنسمیتری که در هر پالس آزاد میشود ثابت است ولی میتواند تنظیم گردد. غلظت موثر ترنسمیتر ممکن است از طریق مهار آنزیمهای متابولیکی افزایش یابد. سنتز، متابولیسم و ذخیره نوروترنسمیتر می تواند در یک پریکاریون یا ترمینال عصبی تنظیم شود. بطور کلی جایگاههای اثرات پیش سیناپسی داروها عبارتند از:

¹-Specificity

²-Membrane integrity

۱- میکروتوبولها و موتورمولکولها که در دو جهت، انتقال ماکرومولکولها را بین جسم سلولی و مناطق دیستال بر عهده دارند.

۲- غشای هدایت کننده الکتریکی

۳- جایگاههای سنتز و ذخیره نوروترنسمیتر

۴- جایگاه جذب فعال ترنسمیتر بوسیله ترمینال عصبی یا گلیا

۵- جایگاههای آزادسازی نوروترنسمیتر

۶- رسپتورهای پیش سیناپسی که مجاور تشکیلات پیش سیناپسی یا در ترمینال عصبی (اتورسپتورها) قرار دارند، افزایش غلظت ترنسمیتر، اتورسپتورهای مهاری را فعال و با کاهش سرعت تخلیه ترنسمیتر بصورت یک فیدبک منفی غلظت ترنسمیتر را در شکاف سیناپسی کنترل می نمایند.

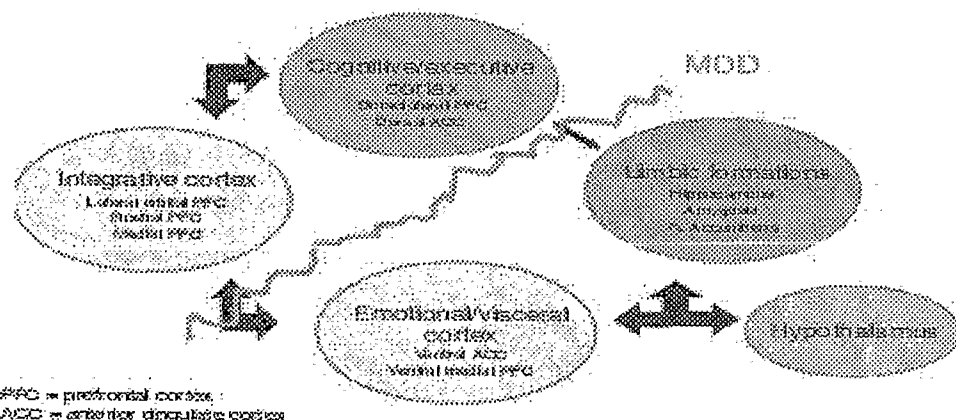
داروهای با جایگاه اثرات پس سیناپسی:

اثرات مستقیم این داروها عموماً نیازمند به تمایل نسبتاً بالای دارو به رسپتورها است. ایجاد مقاومت در تجزیه متابولیکی ترنسمیتر یکی از جایگاههای تاثیر دارویی است. این داروها از طریق مکانیسمهای مولکولی بوسیله اشغال رسپتور ویژگیهای غشاهای سلول پس سیناپسی را تغییر می دهند. (شیفت در پتانسیل غشایی) و یا همینطور از طریق اعمال بیوشیمیایی طولانی مدت (مثل فعالیت فسفاتازها، تشکیل فسفوپروتئین، تغییر در غلظت پیامبر ثانویه و پروتئین کیناز) عمل می کنند. جایگاههای اثرات پس سیناپسی داروها عبارتند از: رسپتورهای پس سیناپسی، اندامکهای سیتوپلاسمی و پروتئینهای پس سیناپسی بیان کننده فعالیت سیناپسی که میانجیگر تغییرات طولانی مدت فیزیولوژیکی می باشند، است (۴۷).

۳-۱- افسردگی و درمان آن

بیماری افسردگی ماژور^۱ یک بیماری کلینیکال و بیولوژیکی ناهمگن است که ۱۰ الی ۳۰ درصد زنان و ۷ الی ۱۵ درصد مردان در طول زندگی از آن رنج می برند. این بیماری اغلب مزمن بوده و در ۶۰ درصد بیماران امکان بازگشت بیماری وجود دارد. در آمریکا هزینه درمان سالیانه این بیماری ۵۰ بلیون دلار تخمین

زده شده است. این بیماری دارای علائم نوروبیولوژیکی است که یکسری تغییرات مولکولی، عملکردی و ساختاری را شامل می شود. این بیماری بر ارتباطات پویا^۱ میان ساختارهای نورو-آناتومیکی که پاسخهای استرس و خلق و خو را تنظیم می کنند، اثر دارد. تغییرات در الگوهای پویای فعالیت میان این ساختارها، در پاتوفیزیولوژی این بیماری نقش دارد. بیماری افسردگی ماژور با کاهش حجم CNS، تعداد، اندازه نورونها و گلیاها در مناطق مختلف مغزی همراه است. اطلاعات موجود نشان می دهند که بیماری افسردگی ماژور با شکل پذیری ساختاری و سلولی ارتباط دارد. در پاسخ به اغلب آنتی دپرسانتها افزایش بیان فاکتورهای نوتروفیک موجب افزایش تکثیر، بقا و بلوغ پیش سازهای سلولهای عصبی و شکل پذیری سیناپسی در شکنج دندانه ای هیپوکامپ می گردد. غیر از داروهای کلاسیک افسردگی بنظر می رسد طراحی داروهایی که با هدف قرار دادن مسیر سیگنالینگ، شکل پذیری سیناپسی را تنظیم می کنند به عنوان درمان های طولانی مدت این بیماری ممکن است گسترش یابند (۶۷، ۱۴۸). با گسترش طراحی دارویی، مستقیماً سیستمهای مهار کننده و تحریک کننده آمینو اسیدی هدف قرار گرفته اند. شواهد رو به رشدی وجود دارد که بیان می کنند که داروهای ضد افسردگی که بر چندین نوروترنسمیتر اثر دارند در درمان افسردگی مؤثر هستند. پپتیدهای مرکزی (Neurokinin 1, Corticotropin-releasing factor 1, Melanin-concentrating hormone 1, V1b) گزینه هایی برای داروهای ضد افسردگی جدید هستند (۱۰۵).



¹-Dynamic

شکل (۱-۱) ساختارهای لیمبیک (هیپوکامپ ، آمیگدال ، هسته آکومبنس) ارتباطات متقابلی با نواحی کورتیکال پارا- لیمبیک Subgenual anterior cingulate cortex، Ventromedial prefrontal cortex دارند. بطور فرضی انقطاع ارتباط ما بین مناطق لیمبیک/ پارالیمبیک و Rostral integrative prefrontal به تشکیل فیدبک تنظیمی سیستم لیمبیک منجر می شود. تحریک هیپوتالاموس در پی افزایش فعالیت لیمبیک، تنظیم نورواندوکرینی را به هم می زند (۷۴).

۴-۱- اثر انواع آنتی دپرسانتها بر سیناپسها

در بیماری افسردگی ماژور تغییراتی در عملکرد سیناپسی روی می دهد که بصورت یکسری ناهنجاری در مسیرهای بیوژنیک آمینی در مغز انعکاس می یابد. این بیماری بطور عموم در نتیجه اختلال در انتقال سیناپسی در مسیر دو ترنسمیتر مغزی سروتونین و نورآدرنالین ایجاد می شود. دقیقاً مکانیسم های این اختلال ناشناخته است اما با مطالعات آلی مختلف در ژنوم انسان پیشرفت قابل توجهی در زمینه اساس مولکولی بیماری صورت گرفته است (۶۴).

اثرات انواع آنتی دپرسانتهای مونوآمینرژیک کلاسیک

- مونوآمین اکسیداز (Phenelzine) افزایش غلظت مونوآمین در شکاف سیناپسی از طریق مهار تجزیه آن
- تری سیکلیک Amitriptyline مهار بازجذب سروتونین/ نوراپینفرین و افزایش غلظت و زمان حضور آنها در شکاف سیناپسی
- مهارگر انتخابی بازجذب سروتونین Sertraline, Fluoxetine
- مهارگر بازجذب سروتونین - نوراپینفرین Venlafaxine
- مهارگر بازجذب دوپامین - نوراپینفرین Bupropion
- مهارگر بازجذب / آنتاگونیست سروتونین Nefazodone
- آلفا-۲-آنتاگونیست Mirtazapine مهار رسپتور آلفا ۲ پیش سیناپسی که نتیجه آن کاهش نیافتن رهایش نوراپینفرین و دوپامین

۵-۱- اهمیت مکانیسم‌های وابستگی به مواد Substance

dependence

مصرف مزمن مواد اعتیادآور تغییرات سازشی در CNS ایجاد می‌کند که منجر به پدیده‌های تحمل، وابستگی فیزیکی، حساسیت جستجوی ماده وابسته شده (Craving) و برگشت به مصرف ماده (Relapse) می‌گردد. وابستگی به مواد امروزه به عنوان یک بیماری عصبی مبتنی بر تغییرات ساختاری و عملکردی نورونها تلقی می‌گردد. فاکتورهای تروفیک بنظر می‌رسد مسئول این تغییرات ساختاری باشند. تئوریهای توجیه بروز وابستگی بیشتر از مطالعات رفتارهای یادگیری و مکانیسمهای حافظه گسترش یافته اند که در برخی از جنبه‌ها هم پوشانی دارند (۱۳). می‌توان گفت تغییرات پایدار در رفتار و عملکرد فیزیولوژیکی که در اثر تمرین یک عمل اتفاق می‌افتد نظیر آنچه که با یادگیری و حافظه در ارتباط است بواسطه سازمان دهی مجدد ارتباطات سیناپسی در مسیرهای عصبی صورت می‌گیرد. قرار گرفتن در معرض موادی نظیر آمفتامین، کوکائین، نیکوتین یا مورفین تغییرات پایدار در ساختار دندریتها و خارهای دندریتی در سلولهای نواحی مثل هسته آکومبنس ایجاد می‌کنند که این شکل‌پذیری ساختاری در اثر مواجهه با این مواد در سازمان دهی مجدد الگوهای ارتباط سیناپسی در سیستم های عصبی انعکاس می‌یابد که عملکردشان را تغییر داده و برخی از جنبه‌های اعتیاد دارویی را شامل می‌گردد (۱۰۳). مکانیسمهای نوروبیولوژیکی درگیر در اعتیاد دارویی چندین دهه است که از جنبه‌های فارماکولوژیکی و بیوشیمیایی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که سیستمهای چندگانه نوروترنسمیتری ممکن است نقش کلیدی در گسترش و دوام وابستگی دارویی داشته باشند. سوء مصرف دارویی علاوه بر تاثیر مستقیم بر مسیر دوپامینی مزولیمبیک از طریق تغییر فعالیت دیگر نوروترنسمیترها که نقش تنظیمی بر این سیستم دارند عمل می‌نمایند. مسیرهای نوروترنسمیتری گابا، سروتونرژیک، نورآدرنرژیک، کولینرژیک، آندوژنهای اپیوئید با مسیر دوپامینی مزولیمبیک برهمکنش متقابل دارند و فعالیت آنها تنظیم می‌کنند. بعنوان مثال اینترنورونهای گابا یک تون

مهاری بر نوروں های دوپامینی منطقه تگمنتال شکمی^۱ دارند و رهایش دوپامین را به هسته آکومبنس کاهش می دهند. ترکیبات مؤثر بر گیرنده های اپیوئید، الکل و نیکوتین این کنترل مهاری را بلوکه کرده و فعالیت نورونهای دوپامینی را در VTA افزایش می دهند. مطالعات در این زمینه نه تنها به درک مکانیسم های وابستگی کمک می کند، همچنین در اتخاذ راه بردهای درمانی مؤثر نیز سودمند است (۱۲۶).

۶-۱- داروهای مهم برطرف کننده یا کم کننده وابستگی به مواد دارویی

در دهه گذشته پیشرفت قابل توجهی در درمان اعتیاد صورت گرفته است. آگاهی از مکانیسم های گسترش و دوام اعتیاد و فیزیولوژی سیستم پاداش مغز راه بردهای درمانی گوناگونی را فراهم نموده است. این راه بردها مکانیسمهای اساسی اعتیاد را که منجر به تغییرات سازشی در CNS و بازگشت وابستگی می گردند، مورد هدف قرار داده اند که وابسته به سیستم دوپامینی بوده و عمدتاً نیاز به تحریک عمومی زیادی دارد. فارماکولوژی داروهای برطرف کننده وابستگی دارویی شامل داروهایی می گردد که سازگاریهای عصبی را بوسیله مهار ورود کلسیم به نورونها از دو طریق کانالهای وابسته به ولتاژ (Nimodipine) و رسپتورهای NMDA (Memantine) کاهش می دهند. یکی دیگر از این راه بردها، هدف قرار دادن سیستم دوپامینی است، طوری که بیش فعالی نورونهای دوپامینی را کاهش داده و در عین حال فعالیت تونیک این نورونها را مهار نکند، مثل: (BP897 آنتاگونیست رسپتور دوپامینی D3). به داروهایی که سیستم مهاری گابا را تحریک کنند (Gamma-vinyl-) (GABA, baclofen) نیز می توان اشاره کرد. دارو هایی وجود دارند که انتقال مواد اعتیادی به مغز را کاهش می دهند مثل آنتی بادیهایی که کمپلکس هایی با این مواد تشکیل می دهند که به این ترتیب قادر به عبور از سد خونی مغزی نیستند یا آنزیم هایی که سرعت متابولیسم این ترکیبات را در خون بالا می برند (بوتیلیل کولینستراز). همچنین داروهایی نیز

^۱-VTA

بعنوان آگونیست داروهای اعتیادی مطرح هستند (مثل متادون آگونیست هرئین، Vanoxerine یا (GBR12909) آگونیست محرکهای روانی). در واقع آگونیست درمانی برای کاستن از اثرات داروهای با پتانسیل اعتیادآور بالا استفاده می شود. یک پیشرفت قابل ملاحظه ای در مبارزه با مواد اعتیادآور مثل الکل (Acamprosate, Naltrexone) و نیکوتین (بوپروپیون) صورت گرفته است. نزدیک به ۱/۱ بلیون استفاده کننده نیکوتین و محصولات تنباکو در دنیا وجود دارد. پیشرفت در نوروبیولوژی وابستگی به نیکوتین، نقش سیستم های نوروترنسمیتری مختلفی که ممکن است در دوام وابستگی و برگشت بیماری مؤثر باشند را بیشتر آشکار نموده است. در این میان نقش گابا، سروتونین، دوپامین، نوراپی نفرین، استیل کولین، گلوتامات، اندوژنهای اپیوئیدی و ترکیبات موثر حشیش^۱ بیشتر مطالعه شده است. بعنوان مثال نقش سیستم اپیوئیدی در دوام رفتار سیگار کشیدن در مطالعات انسانی و حیوانی بسیار آشکار است. نیکوتین از طریق سیستم کولینرژیک در CNS باعث رهایش بتاندروفین و مت انکفالین می گردد. آنتاگونیست رسپتورهای اپیوئیدی (مثل Naltrexone) سیگار کشیدن را مهار می کند. این عمل ممکن است ناشی از بلوکه کردن رسپتورهای مو (μ) اپیوئیدی باشد. احتمالاً این اثر از طریق فعال کردن سیستم دوپامینی مزولیمبیک بوسیله پپتیدهای اپیوئیدی اندوژنی میانجیگری می شود (۱۳۳، ۱۴۳). سیتیسین^۲ یکی دیگر از داروهای مقرون به صرفه برطرف کننده وابستگی به نیکوتین است که تا حدی دارای ساختار مولکولی مشابه با نیکوتین است و کارآیی آن در ترک سیگار در مطالعات بالینی و حیوانی دیده شده است (۳۹).

۷-۱- اهمیت LTP در مطالعات وابستگی به مواد

اعتیاد دارویی یک کالبد مناسب رفتاری برای مطالعه شکل پذیری سیناپسی در فرم های مختلفی از یادگیری و سازش های رفتاری فراهم می کند. با وجود اینکه دسته های مختلف دارویی با استعمال نامتعارف، تفاوتی در ساختار شیمیایی و اهداف

¹-Endocannabinoid

²-Cytisine