

تعیین آستانه تشنج ناشی از تزریق درون صفاقی هارمالین در موشهای سوری نر نژاد NMRI غلامحسن واعظی^{۱*}، مهسا ترابی^۲، عبدالحسین شیروی^۳

چکیده

هارمالین، یکی از آلکالوئیدهایی است که در گیاهان مختلف مانند گیاه اسپند وجود دارد. این آلکالوئید اثر تحرکی برآزادسازی سروتونین و کاتکول آمینها در نقاط مختلف مغزی دارد. همچنین اثر هالوسینوزن یا توهم زا نیز دارد. یکی از مهمترین اثرات فارماکولوژیک مشخص شده هارمالین، اثر-مهارى آن بر آنزیم مونوآمین اکسیداز (MAO) می باشد. همچنین آلکالوئید هارمالین با اتصال به جایگاه آگونیست معکوس رسپتورهای گابا A طیف وسیعی از اثرات آنتاگونیستی بر علیه بنزودیازپینها ایجاد می کند و دخالت این گیرنده‌ها در ایجاد لرزش و تشنج مشخص شده است. این تحقیق به منظور ارزیابی آستانه تشنج ناشی از تزریق درون صفاقی هارمالین و مقایسه آن با آستانه تشنج PTZ در موش سوری نر نژاد NMRI صورت گرفته است. در این تحقیق گروه کنترل مثبت مورد تزریق 45 mg/kg, ip از پنتیلن تترازول (PTZ) و گروه‌های دیگر تحت تزریق مقادیر ip $20, 10, 5 \text{ mg/kg}$ از داروی هارمالین قرار گرفتند. پس از تزریقات فوق، علائم تشنجی مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج حاصل از این پژوهش نشان می دهد که آستانه تشنج در گروه کنترل مثبت برابر با 45 mg/kg است و آستانه تشنج هارمالین مقدار 5 mg/kg می باشد. به طوری که دوز $2/5 \text{ mg/kg}$ از داروی هارمالین باعث بروز رفتار ترس شد و هیچگونه علامت لرزشی و تشنجی در این دوز مشاهده نگردید.

بر مبنای نتایج حاصل از این تحقیق می توان نتیجه گیری کرد که هارمالین با اتصال به جایگاه آگونیست معکوس رسپتورهای GABA_A طیف وسیعی از اثرات آنتاگونیستی بر علیه بنزودیازپینها ایجاد می کند و نشان داده شده که سیستم سروتونرژیک و گابا ارژیک CNS و نوروترانس میتر سروتونین نیز در فعالیت تشنجی و لرزشی ناشی از هارمالین درگیر هستند. در حالی که در تشنج ناشی از PTZ جایگاه پیکروتوکسین گیرنده گابا دخالت دارد و جایگاه بنزودیازپین نقش ناچیزی در اثرات آن دارد. نتایج این تحقیق نشان می دهد که هارمالین به شکل وابسته به دوز و به طور معنی داری باعث کاهش آستانه تشنج می شود. ($p < 0.01$ و $p < 0.001$)

واژه های کلیدی: هارمالین، موش سوری، آستانه تشنج،

بتاکربولین، آلکالوئیدهای اسپند، PTZ

مقدمه

هارمالین یک ایندول آلکالوئید و یک مشتق از β -کربولین می باشد که در ایجاد اختلالات حرکتی مثل لرزش های حرکتی و تغییر در فراگیری شرایط حرکتی و اختلال در یادگیری فضایی نقش زیادی دارد [۲۸ و ۲ و ۱] هارمالین به عنوان عمده ترین آلکالوئید گیاه اسپند (*Peganum harmala*) است که اولین بار توسط Gobel در سال ۱۸۴۱ از ریشه و بذر گیاه جدا شد. [۲۱]

این آلکالوئید از طریق اتصال به جایگاه Inverse agonist رسپتورهای GABA-A طیف وسیعی از اثرات آنتاگونیستی بر علیه بنزودیازپینها ایجاد می کند، که مهم ترین آنها شامل القاء اضطراب، تحریک CNS و تشنج می باشد. [۱۸] همچنین مطالعات مختلف نشان داده که هارمالین قادر است فعالیت

*۱- دانشیار گروه علوم جانوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان

gn_vaezi@yahoo.com

۲- کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری

۳- استادیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان



روش کار

حیوانات در گروههای کنترل مثبت (PTZ, 45mg/kg, ip) و گروههای تیمار شامل دوزهای 5, 10, 20 mg/kg از داروی هارمالین مورد تزریق درون صفاقی قرار گرفته و بلافاصله بعد از تزریق علائم تشنجی و لرزشی در مدت زمان 20 دقیقه مورد ارزیابی قرار گرفت. تعداد نمونه ها در هر گروه 8 سر نظر گرفته شد.

مراحل مختلف تشنج و مشخصات رفتاری موش ها به صورت زیرمورد بررسی قرار گرفت:

رفتار حیوان در طول 20 دقیقه پس از تزریق PTZ مورد ارزیابی قرار گرفت:

صفر: رفتارهای معمول حیوان

یک: تشنجات منفرد میوکلونیک سر (انقباضهای گوشه و صورتی)

دو: تشنجات مکرر سر همراه با تکانهای ناگهانی اندام قدامی

سه: تشنج کل بدن و اندام حرکتی قدامی (معمولا پاها از هم باز شده، دم راست می شود)

چهار: تشنجات تونیک-کلونیک جنرالیزه

درجه بندی کلینیکی شدت لرزش های ناشی از هارمالین به صورت زیر مشخص شده است:

صفر: بدون لرزش

یک: لرزش ملایم-نرم و خفیف

دو: لرزش متناوب (نوبتی-بینایی) و متوسط

سه: لرزش دائم و متوسط

چهار: لرزش شدید و مشخص

تجزیه و تحلیل آماری

نتایج بدست آمده در این تحقیق با استفاده از آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و به دنبال آن آزمون Tukey مورد

مونوآمین - اکسیداز A را مهار نماید، بنابراین با مهار مونوآمین اکسیداز A غلظت نوراپی نفرین و سروتونین در سیناپس های عصبی افزایش می یابد. [12 و 25] از جمله اثرات مهم این آلکالوئید اثر روان گردانی و هالوسینوزنی آن است که ناشی از خواص مهار کنندگی مونوآمین اکسیداز (MAO) این آلکالوئید بر سیستم اعصاب مرکزی است [27] بر اساس گزارشات مولکول هارمالین نه تنها میتواند برسیکل رفتاری اضطراب و ترس موثر باشد، بلکه قادر است لرزش های عضلانی (Tremor) را نیز تحریک کند، [21] که در ایجاد این لرزش ها مسیر Olivocerebellar و هسته زیتونی تحتانی مخچه و نوروترانس میترسروتونین دارای اهمیت زیادی است. سه آلکالوئید هارمالین-هارمین-نورهارمان در موش اثر اضطراب زایی و لرزش نشان داده اند. [12 و 4] بنابراین مطالعه حاضر جهت تعیین آستانه تشنج ناشی از تزریق درون صفاقی هارمالین و مقایسه آن با آستانه تشنج پنتیلین تترازول (PTZ) در موش سوری اجراء گردیده است.

مواد و روشها

حیوانات آزمایشگاهی

در این مطالعه از موش های نر نژاد NMRI با وزن تقریبی 25-30 گرم استفاده شد که از موسسه واکسن و سرم سازی حصارک کرج تهیه شدند. حیوانات مورد آزمایش در اتاقی با دمای 22±2 درجه سانتی گراد و دوره 12 ساعته تاریکی-روشنایی نگهداری می شدند و در مدت نگهداری به طور آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند.

داروها

هارمالین هیدروکلراید و پنتیلین تترازول (PTZ) از شرکت Sigma-Aldrich خریداری شدند. تمام داروها در نرمال سالین 0.9% حل و به صورت درون صفاقی تزریق گردید.

دوز ۵ برابر با ۱۶/۶۵ ثانیه، دوز ۱۰ برابر با ۶۶ ثانیه و دوز ۲۰ برابر با ۳۱/۶۷ ثانیه به دست آمد.

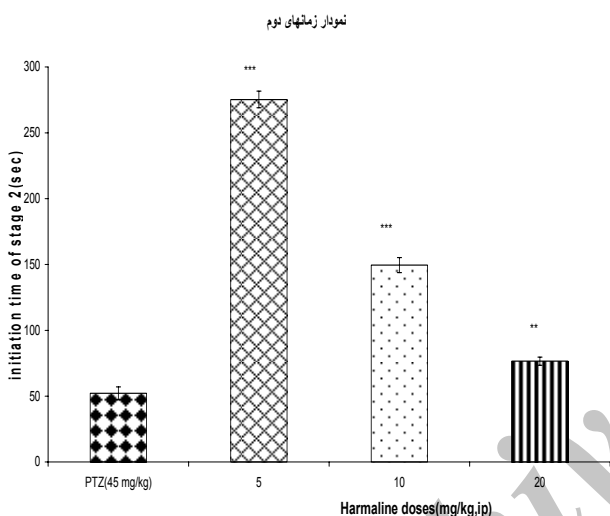
میانگین زمان شروع مرحله اول PTZ برابر با ۲۳/۸۳ ثانیه

به دست آمد و این میانگین در رابطه با هارمالین دوز ۵ برابر

با ۲۱۰/۱۷ ثانیه، دوز ۱۰ برابر با ۸۳/۵۰ ثانیه و دوز ۲۰ برابر

با ۴۴/۸۳ ثانیه به دست آمد.

با ۲۷۵/۳۳ ثانیه، دوز ۱۰ برابر با ۱۴۹/۵۰ ثانیه و دوز ۲۰ برابر با ۷۶/۵۰ ثانیه به دست آمد.



نمودار شماره ۲: مقایسه میانگین \pm انحراف از خطای معیار زمان

شروع مرحله دوم تشنج ناشی از تزریق مقادیر ۵، ۱۰، ۲۰ mg/kg, ip

هارمالین با گروه کنترل مثبت (ip)

، PTZ، ۴۵ mg/kg، $p < 0.01$ و $p < 0.001$ در مقایسه با

گروه کنترل مثبت است. $n=8$ می‌باشد.

میانگین طول دوره تشنج مرحله سوم مربوط به

PTZ (۴۵ mg/kg) برابر با ۱۳۱/۱۶ ثانیه به دست آمد و این

میانگین در رابطه با هارمالین دوز ۵ برابر با ۲۲۷/۸۳ ثانیه، دوز

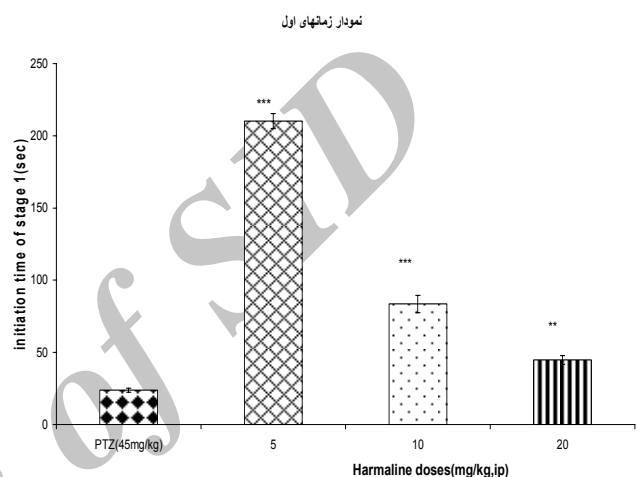
تجزیه و تحلیل آماری قرارگرفت، تفاوت با $p < 0.01$ و $P < 0.001$ در هر نقطه از نظر آماری معنی دار تلقی شد.

یافته‌ها

میانگین طول دوره تشنج مرحله اول مربوط به

PTZ (دوز ۴۵ mg/kg) برابر با ۲۸/۳۴ ثانیه به دست آمد

و میانگین طول دوره تشنج زمان‌های اول مربوط به هارمالین



نمودار شماره ۱: مقایسه میانگین \pm انحراف از خطای معیار زمان

شروع مرحله اول تشنج ناشی از تزریق مقادیر ۵، ۱۰، ۲۰ mg/kg, ip

هارمالین با گروه کنترل مثبت (PTZ، ۴۵ mg/kg، ip) $P < 0.01$

و $p < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل مثبت است. $n=8$

می‌باشد.

میانگین طول دوره تشنج مرحله دوم مربوط به

PTZ (۴۵ mg/kg) برابر با ۵۵ ثانیه به دست آمد و این میانگین

در رابطه با هارمالین دوز ۵ برابر با ۹۷/۶۷ ثانیه، دوز ۱۰ برابر

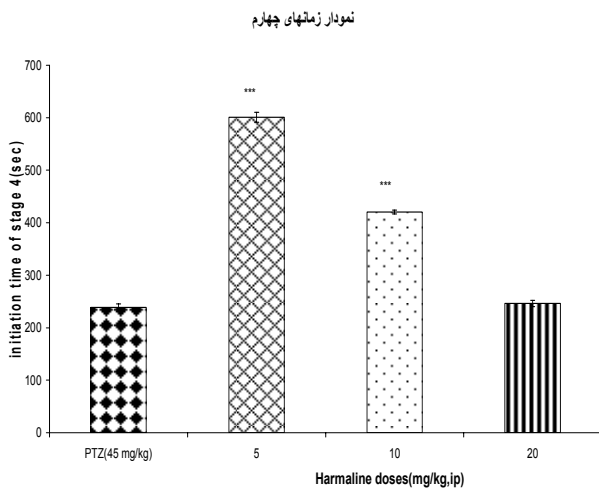
با ۱۰۱ ثانیه و دوز ۲۰ برابر با ۴۳ ثانیه به دست آمد.

میانگین زمان شروع مرحله دوم PTZ برابر با ۵۲/۱۷ ثانیه

به دست آمد و این میانگین در رابطه با هارمالین دوز ۵ برابر



(PTZ) افزایش داد ولی این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود.



نمودار شماره ۴: مقایسه میانگین \pm انحراف از خطای معیار زمان شروع مرحله چهارم تشنج ناشی از تزریق مقادیر mg/kg, ip ۵، ۱۰، ۲۰ هارمالین با گروه کنترل مثبت (ip) PTZ، ۴۵mg/kg، در مقایسه با گروه کنترل مثبت است. n=8 می باشد.

نتایج این مطالعه نشان می دهد که آستانه تشنج بدست آمده در موشهای سوری دریافت کننده هارمالین مقدار ۵mg/kg می باشد، بطوریکه تزریق درون صفاقی دوز ۲/۵mg/kg از داروی هارمالین باعث بروز رفتار ترس شد و هیچ گونه علامت لرزشی و تشنجی در این دوز مشاهده نگردید. هارمالین به صورت وابسته به دوز و به طور معنی داری باعث کاهش آستانه تشنجات می شود. یعنی با افزایش دوز، تشنج زودتر شروع شد.

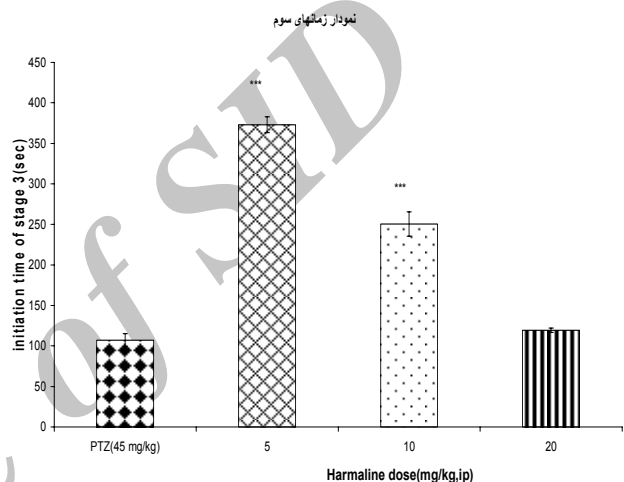
بحث و نتیجه گیری

منظور از این مطالعه تعیین آستانه تشنج ناشی از تزریق درون صفاقی هارمالین و مقایسه آن با آستانه تشنج PTZ در موش سوری است. نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان داد که آستانه تشنج در موشهای سوری دریافت کننده هارمالین مقدار

۱۰ برابر با ۱۷۰ ثانیه و دوز ۲۰ برابر با ۱۲۶/۸۳ ثانیه به دست آمد.

میانگین زمان شروع مرحله سوم PTZ برابر با ۱۰۷/۱۷ ثانیه به دست آمد و این میانگین در رابطه با هارمالین دوز ۵ برابر با ۳۷۳ ثانیه، دوز ۱۰ برابر با ۲۵۰/۵۰ ثانیه و دوز ۲۰ برابر با ۱۱۹/۵۰ ثانیه به دست آمد.

تزریق درون صفاقی ۲۰mg/kg از هارمالین زمان آغاز مرحله سوم تشنج را در مقایسه با گروه کنترل مثبت افزایش داد ولی این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود.



نمودار شماره ۳: مقایسه میانگین \pm انحراف از خطای معیار زمان شروع مرحله سوم تشنج ناشی از تزریق مقادیر mg/kg, ip ۵، ۱۰، ۲۰ هارمالین با گروه کنترل مثبت (ip) PTZ، ۴۵mg/kg، در مقایسه با گروه کنترل مثبت است. n=8 می باشد.

میانگین زمان شروع مرحله چهارم PTZ برابر با ۲۳۸/۳۳ ثانیه به دست آمد و این میانگین در رابطه با هارمالین دوز ۵ برابر با ۶۰۰/۸۳ ثانیه، دوز ۱۰ برابر با ۴۲۰/۵۰ ثانیه و دوز ۲۰ برابر با ۲۴۶/۳۳ ثانیه به دست آمد.

تزریق درون صفاقی ۲۰mg/kg از هارمالین زمان آغاز مرحله چهارم تشنج را در مقایسه با گروه کنترل مثبت



معنی داری با گروه کنترل مثبت (PTZ) است و غلظت هارمالین به کار گرفته شده بسیار کمتر از غلظت PTZ به کار گرفته شده می‌باشد، پس می‌توانیم این دوز را (۵ mg/kg) به عنوان **آستانه تشنج هارمالین** در نظر بگیریم. در پژوهش حاضر نشان داده شده که در مقایسه نتایج حاصل از تجویز مقادیر مختلف هارمالین در گروه‌های تجربی **اختلاف معنی-** داری بین دوزهای به کار گرفته شده وجود دارد و در این رابطه

می‌توان عنوان کرد که **تاثیر هارمالین بر آستانه تشنج** به صورت **وابسته به دوز می‌باشد**، به بیان دیگر با افزایش دوز دارو اثرات لرزشی و تشنجی هم افزایش می‌یابد و لرزش سریع‌تر آغاز می‌شود و آستانه تشنج کاهش می‌یابد.

با توجه به مقایسه نمودارها و نتایج به دست آمده در این پژوهش می‌توان این‌گونه استنتاج نمود که هارمالین در بروز رفتار تشنج در حیوان اثر داشته است ولی تشنج ایجاد شده توسط هارمالین به اندازه تشنج ایجاد شده توسط ترکیب PTZ نبوده و اضطراب زایی و هیجان زایی این ترکیب بیشتر بوده است. علاوه بر این مشاهدات این پژوهش نشان داد که شدت فعالیت تشنجی هارمالین کمتر از PTZ می‌باشد، هم-چنین مراحل تشنجی ناشی از تزریق درون صفاقی هارمالین غیر ملموس‌تر و خفیف‌تر از PTZ می‌باشد. لازم به ذکر است که علائم تشنجی هارمالین بیشتر به صورت لرزش یا رعشه (Tremor) نمایان می‌شود. تاکنون به طور خاص پژوهشی درباره آستانه تشنج هارمالین صورت نگرفته است که نتایج این مطالعه با آن مقایسه شود.

مطابق با تحقیقات صورت گرفته گزارش شده که داروی هارمالین توانایی ایجاد لرزش (رعشه) را در نمونه‌های مورد بررسی دارا می‌باشد. لرزش یک فعالیت بیش از حد عصبی و قابل توجه در مناطق مشخصی از مغز است که ارتباط نزدیکی با متابولیسم بالای گلوکز دارند [۲۰]. اخیراً Liu و همکاران

۵mg/kg می‌باشد، لازم به ذکر است که تزریق دوز ۲/۵ mg/kg.ip از داروی هارمالین باعث بروز رفتار ترس در حیوان شد و هیچ‌گونه علامت لرزشی و تشنجی در این دوز مشاهده نگردید، این نتیجه با یافته‌های دیگر مقالات که هارمالین را به عنوان یک داروی مولد ترس (هالوسینوزنیک) معرفی کرده‌اند مطابقت دارد.

هم‌چنین آستانه تشنج PTZ مقدار ۴۵ mg/kg.ip می‌باشد. برای پیدا کردن دوز مناسب آستانه تشنج PTZ چندین دوز PTZ در چند گروه از موش‌های سوری به صورت درون صفاقی تزریق شد، این دوزها شامل دوزهای ۴۵mg/kg-۴۰-۳۵ بود که نهایتاً دوز ۴۵mg/kg مناسب تشخیص داده شد و باعث القای تشنجات تونیک کلونیک در گروه کنترل مثبت شد. در ضمن در مقالات قبلی دوز ۳۵mg/kg از PTZ به صورت داخل وریدی به عنوان شاخص آستانه تشنج در نظر گرفته شد.

مقایسه آماری تجویز دوزهای مختلف هارمالین (۵، ۱۰، ۲۰ mg/kg) با گروه کنترل مثبت (PTZ) از نظر زمان شروع و طول مدت تشنج نشان داد که هارمالین سبب افزایش معنی دار آستانه تشنج می‌گردد، به بیان دیگر، هارمالین در مقایسه با PTZ باعث تاخیر در شروع حملات تشنجی می‌شود (بروز مراحل تشنجی هارمالین در مقایسه با PTZ به طور کاملاً مشخص و معنی داری به تعویق افتاد).

هم‌چنین تزریق درون صفاقی ۲۰mg/kg از هارمالین زمان آغاز مرحله سوم و چهارم تشنج را در مقایسه با PTZ افزایش داد، ولی این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود.

به علاوه از بین دوزهای متفاوت داروی هارمالین (۵، ۱۰، ۲۰ mg/kg) که در این تحقیق به کار گرفته شد، کمترین دوز (۵ mg/kg) از نظر ایجاد رفتار لرزش و تشنج دارای اختلاف



پیشنهاد کردند که مهار کننده‌های glycolysis مانند 2-دی اکسی گلوکز می‌توانند نقش سودمندی در کاهش لرزشها داشته باشند. این دارو آزاد سازی گابا و کاهش سنتز گلوتامات را نشان می‌دهد [۱۶]. مطالعات حیوانی ثابت کرده که شلیک نورون‌ها و متابولیسم گلوکز در مخچه و هسته زیتونی-پایینی هنگام لرزش (رعشه) ناشی از هارمالین افزایش می‌یابد [۲۸ و ۲۴ و ۲۲ و ۱۹ و ۷]. این شلیک ریتیمیک از طریق Climbing fibers به نورون‌های پورکنز و هسته‌های عمیق مخچه‌ای منتقل می‌شود [۹] و در برگشت دیگر بخش‌های سیستم حرکتی را تحریک می‌کند که در لرزش به اوج خود می‌رسد. مطالعات متعدد حاکی از آن است که مسیر Olivocerebellar مخچه و هسته زیتونی پایینی در تشنجات و لرزش‌های ایجاد شده توسط هارمالین درگیر هستند [۲۳].

نشان داده شده که سیستم‌های سروتونرژیک، گاباارژیک و گلوتامات ارژیک در اختلالات نورونی حرکتی ناشی از هارمالین درگیر هستند. نقش قطعی و معین 5-HT در پاتورنز لرزش توسط محققین متعددی پیشنهاد شده است [۱۴]. تحقیقات نشان می‌دهد که هارمالین به دلیل دارا بودن تشابه ساختاری با سروتونین، تمایل به اتصال با رسپتورهای 5-HT را دارد که در سطح غشاء نورون‌های پس سیناپسی می‌باشند، و به این ترتیب سبب راه اندازی مکانیسم‌های آبخاری ارسال سیگنال درون سلولی می‌گردد، طی این روند سطح کلسیم درون سلولی افزایش می‌یابد، ترکیب فسفواينوزیتید هیدرولیز می‌شود و در نهایت گیرنده سروتونینی فسفریله می‌شود [۱۱]. اتصال هارمالین به گیرنده 5-HT در سطح سلولی سبب تولید اسید آراشیدونیک به عنوان یک ترکیب پیش ساز پروستا گلاندین‌ها می‌گردد. پروستاگلاندین‌ها بر آبخار انتقال پس سیناپسی سلول‌هایی که دارای گیرنده N-متیل-D-آسپاراتات (NMDA) گلوتامات می‌باشند اثر تسهیل کننده دارند و از

طرف دیگر با مهار جذب گلوتامات سبب تقویت سیستم گلوتامات ارژیک می‌شوند [۱۰]. بنابر این مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها ممکن است در کاهش علائم تشنجی موثر باشد. گیرنده‌های NMDA در بروز حملات تشنجی دخالت دارند، مطالعات نشان داده که هارمالین گیرنده NMDA و مسیر گلوتامات ارژیک را در هسته زیتونی پایینی و قشر مخچه فعال می‌کند، طوری که مهار این گیرنده لرزش را کاهش می‌دهد [۱۵].

به دنبال انجام یک پژوهش نشان داده شده که پیک لرزش‌های ناشی از هارمالین مطابق با افزایش سروتونین و کاهش دوپامین در هسته زیتونی پایینی مخچه است [۱۲]. نورون‌های دوپامینرژیک موجود در ناحیه بطن دارای گیرنده‌های 5-HT بر سطح غشای پس سیناپسی خود می‌باشند، اتصال هارمالین به گیرنده‌های مذکور سبب توقف ترشح دوپامین از این نورون‌ها می‌شود [۵].

هارمالین شاید از طریق متصل شدن بر رسپتورهای پیش سیناپسی و پس سیناپسی سروتونین از باز جذب مجدد سروتونین از فضای سیناپسی جلوگیری کند و باعث افزایش غلظت سروتونین می‌شود و هارمالین از این طریق اثرات ضد افسردگی خود را اعمال می‌نماید. نتایج مطالعات متعدد حاکی از آن است که مهار سنتز سروتونین لرزش‌های ناشی از هارمالین را کاهش می‌دهد [۵]. مطالعات انجام گرفته نشان داده که فعالیت گیرنده‌های 5-HT قادر به تاثیر گذاری بر هسته رافه می‌باشد که بعضی از فعالیت‌های حرکتی حیوان را در رابطه با بروز رفتار لرزش و رعشه تحت تاثیر قرار داده است. سیستم سروتونرژیک از طریق هسته رافه بخش خلفی مغز از جمله مخچه را عصب دهی کرده و بر روی فعالیت‌های حرکتی تاثیر می‌گذارد [۶]. به دنبال انجام تحقیقی مشخص شد که پتیلن تترازول (PTZ) آنتاگونیست گیرنده گابا است و از



صحرائی را افزایش می‌دهد، مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی، زمستان ۱۳۸۶، دوره یازدهم، شماره ۳۰۵
 ۶- واعظی غلام حسن، عریان شهربانو، فریدونی مسعود، اعتمادی لیلا، منافی فرشته، اثر استنشاقی آلکالوئیدهای عصاره الکلی دانه اسفند بر بروز رفتار ترس در موش صحرائی بالغ نر با استفاده از مدل رفتاری ELEVATED PLUS MAZE، مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی، تابستان ۱۳۸۶، دوره یازدهم، شماره ۲، ۱۵۹-۱۵۳

Jenkins, A.J. Wills, I.H., P.D. Thompson, L.J. Findley, D.J. Brooks, A positron emission tomography study of cerebral activation associated with essential and writing tremor, Arch. Neurol. 52 (1995) 299-305
 8-Buckholtz NS, Boggan WO. Monoamine oxidase inhibition in brain and liver produced by beta carbolines: structure-activity relationships and substrate specificity. Biochem pharmacol. 1977;26(21):1991-6.
 9-C. Batini, J.F. Bernard, C. Buisseret-Delmas, M. Conrath-verrier, G. Horcholle-Bossavit, Harmaline-induced tremor: II. Unit activity correlation in the interpositorubral and oculomotor systems of cat, Exp Brain Res. 42(1981) 383-391.
 10-Cordell GA, pharmacology of Ibogaine and Ibogaine related alkaloids. The Alkaloids 52(1998) 197-231.
 11- Charles D, Nichols, Elaine SB, Serotonin receptor signaling and Hallucinogenic drug action. The after Rev Psycholeptic 2(2001) 73-80
 12-De Montihny C, Lamarre Y. Rhythmic activity induced by harmaline in the olivo-cerebello-bulbar system of the cat. brain Res 1973;53:81-95.
 13-Dhir A, Patipati S, Kulkarni N, Effect of naproxen a non-selective cyclooxygenase inhibitor on pentylentetrazole-induced kindling. Clinical and experimental pharmacology 2005;32:579-584

طریق اتصال به جایگاه پیکروتوکسین گیرنده گابا جریان کلراید ایجاد شده به وسیله گابا را مهار می‌کند و باعث ایجاد تشنج می‌شود [۱۷ و ۱۳]. با مورد نظر قرار دادن نتایج حاصل و موارد ذکر شده در بالا می‌توان این چنین نتیجه‌گیری نمود که اثرات اضطرابی و هیجانی هارمالین بیشتر از اثر تشنجی آن می‌باشد و در مقایسه با PTZ شدت عمل کمتری در القاء و ایجاد تشنج دارد. به علاوه اثرات تشنجی هارمالین دیرتر از PTZ شروع می‌شود. همچنین با توجه به اینکه اثرات اضطراب زایی و هیجان زایی هارمالین بیشتر از اثرات تشنجی آن می‌باشد نمی‌توان به طور صد در صد در کارهای تحقیقاتی آینده از هارمالین به جای PTZ در القاء تشنج استفاده کرد، شاید دوزهای بالاتر این دارو برای القاء تشنج موثر باشد که اثبات این مساله نیز نیازمند مطالعات بیشتر می‌باشد.

منابع

۱- ایینه چی یعقوب، مفردات پزشکی، گیاهان دارویی ایران، تهران، انتشارات دانشگاه تهران ۵۸۹، ۱۳۷۰-۴۶۶
 ۲- حاجی اخوندی عباس، استخراج آلکالوئیدهای پگانوم هارمالا و بررسی اثرات ضد باکتری پیلوریا. پایان نامه دوره دکتری داروسازی تهران، دانشکده داروسازی دانشگاه تهران ۱۳۶۶
 ۳- سیلورمن موریس، مترجم: عزیزیان جواد، شیمی الی طراحی و عملکرد دارو، انتشارات نور، محل ۱۳۷۶، ۳۴۷
 ۴- کتابیخت، سعید. مطالعه اثرات رفتاری آلکالوئیدهای گیاه اسفند (Peganum Harmala)، پایان نامه دکترای تخصصی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران ۸۰-۱۳۷۹، ص ۵۵-۵۰
 ۵- واعظی غلام حسن، فریدونی مسعود، اعتمادی لیلا، سبزیعلی مریم، تجویز عصاره متانولی دانه اسفند رفتار ترس در موش



- 22-M. Hallet, R.M. Dubinsky, Glucose metabolism in the brain of patients with essential tremor, *J. Neurol. Sci.* 114(1993)45-48.
- 23-M. Weiss, Rhythmic activity of spinal interneurons in harmaline-treated cats. A model for olivo-cerebellar influence at the spinal level, *J. Neurol. Sci.* 54(1982)341-348.
- 24-P.M. Headley, D. Lodge, A.W. Duggan, Drug induced rhythmical activity in the inferior olivary complex of the rat, *Brain Res.* 101(1976)461-478.
- 25-Rommelspacher H, Meier-Henco M, Smolka M, Kloft C. The level of norharman are high enough after smoking to affect monoamineoxidase B in platelets. *Eur J Pharmacol.* 2002;441(1-2):115-25.
- 26-Sharaf M, Ansari A, Martin four flavonoide glycosides from peganum harmala phytochemistry 3(1997)533-536.
- 27-S.E. Stratton, J.F. Lorden, Effect of harmaline on cells of the inferior olive in the absence of tremor: differential response of genetically dystonic and harmaline-tolerant rats, *Neuroscience* 41(1991) 543-549.
- 28-Welsh JP. Systemic harmaline blocks associative and motor learning by the actions of the inferior olive. *Eur J Neurosci* 1998;10:3307-20
- 14-Du W, Harvey JA. Harmaline-induced tremor and impairment of learning are both blocked by dizocilpine in the rabbit. *Brain Res* 1377;745:183-8.
- 15-Eblen, F.; Loschmann, P. A.; Wullner, V.; Terski, L.; Klockgether, T. Effect of 7-nitroindazol, NG nitro-L-arginine on harmaline induced postural tremor, N-methyle-D-aspartat-induced seizure and lisuride-induced rotations in rats with nigral 6-hydroxydopamine lesions. *Eur. J. Pharmacol.* 299:9-16; 1996.
- 16:H. Liu, Y.P. Hu, N. Savaraj, W. Priebe, T.J. Lampidis, Hypersensitization of tumor cells to glycolytic inhibitors, *Biochemistry* 40(2001) 5542-5547
- 17-Huang RQ, Bell-Horner CL, Dibas MI, Covey DF, Drewe JA, Dillon GH. Pentylene tetrazole-induced inhibition or recombinant gamma-aminobutyric acid type A receptors: mechanism and site of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298:986-995
- 18-Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA. Hypnotics and sedatives; ethanol. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996; pp:361-96.
- 19-J.F. Bernard, c. Buisseret-Delmas, C. Compoint, S. Laplante, Harmaline induced tremor. III. A combined simple units, horseradish peroxidase, and 2-deoxyglucose study of the olivocerebellar system in the rat, *Exp. Brain Res.* 57(1984)128-137.
- 20-J.G. Colebatch, L.J. Findley, R.S.J. Frackowiak, C. D. Marsden, D.J. Brooks, preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor, *Lancet* 336(1990)1028-1030.
- 21-Kartal M, Altun ML, Kurucu S, Hplc method for the analysis of harmol, harmolol, harmine and harmaline in the seeds of Peganum harmala L. *Pharmaceut Biomed Analysis* 2(2003)263-269.