Archive of SID

فیزیولوژی و فارماکولوژی
جلد ۴، شماره ۱، بهار و تابستان ۷۹

بررسی اثر آدنوزین و کافئین بر فعالیت خودبخودی نورون‌های هسته پاراژیگانتوسلولاریس در موش‌های صحرایی وابسته به مرفین

محسن خلیلی نجف آبادی [۱]، سعید سمنانیان [۲]، یعقوب فتح الهی [۲]
۱- دانشگاه شاهد، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی
۲- دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

چکیده

فعالیت خودبخودی نورون‌های هسته پاراژیگانتوسلولاریس (Paragigantocellularis, PGi) در موش‌های وابسته به مرفین در اثر تزریق آدنوزین و کافئین مورد بررسی قرار گرفته است. تزریق آدنوزین (۱۰ nM) در داخل هسته PGi در دو گروه کنترل و معتاد موجب کاهش فعالیت خودبخودی نورون‌های PGi بصورت معنی داری می‌گردد که این کاهش درگروه معتاد نسبت به گروه کنترل بیشتر است. تزریق کافئین (۵۰ mg/kg ; i.p.) موجب افزایش معنی داری در فعالیت خودبخودی نورون‌های PGi می‌گردد که در گروه معتاد نسبت به گروه کنترل این تفاوت مشخص‌تر می‌باشد. یافته های ما پیشنهاد می‌کند که یک افزایش حساسیت به عوامل شیمیایی که با گیرنده‌های آدنوزینی درگیر هستند در موش‌های وابسته به مرفین بوجود آمده است. این افزایش حساسیت می‌تواند مربوط به افزایش تعداد گیرنده‌های آدنوزینی یا بالابودن حساسیت این گیرنده‌ها در موش‌های وابسته به مرفین، با درنظر گرفتن مسیر مشترک بعد گیرنده‌ای بین دو سیستم آدنوزین (بخصوص گیرنده A1) و اوپیوئیدی (بخصوص گیرنده مو) باشد.

واژه‌های کلیدی : تحمل و وابستگی به مرفین، هسته پاراژیگانتوسلولاریس، ثبت تک واحدی، گیرنده‌های آدنوزین، کافئین

مقدمه

نقش قابل توجه سیستم اوپیوئیدی در تسکین درد دقیقاً مشخص شده است بطوریکه معمولاً مرفین برون‌زاد برای کاهش درد بکار می‌رود اما متأسفانه مصرف طولانی مدت مرفین چندین عارضه جانبی دارد (تحمل، وابستگی و سندرم ترک که پس از قطع دارو ایجاد می‌گردد) که مکانیزم دقیق این عوارض کاملاً مشخص نشده است، اگر چه چندین گزارش درباره مکانیزم ایجاد این عوارض وجود دارد [۲۹،۱۷].

تحقیقات نشان داده اند که خروجی‌های زیادی از هسته پاراژیگانتوسلولاریس به هسته لوکوس سرولئوس (Locus Coeroleus, LC) می‌روند [۱۱،۲۰] که این خروجی‌ها از طریق اسیدهای آمینه تحریکی موجب تحریک هسته LC می‌گردند. فعالیت هسته PGi دارای نقش اساسی در افزایش فعالیت LC و به دنبال آن ایجاد

www.SID.ir

Archive of SID

سندرم ترک می‌باشد [۳۰]. در حقیقت در موش‌های وابسته به مرفین یک افزایش فعالیت خودبخودی در نورون های LC بوجود می آید [۲،۳۱] که گفته شده‌است این افزایش فعالیت سندرم ترک را بدنبال خواهد داشت [۲۳]. بهرحال می‌توان گفت که پدیده تحمل و وابستگی نتیجه کاهش فعالیت نورون‌های PGi بوده [۱۷] و در طی سندرم ترک یک افزایش در فعالیت نورون‌های PGi و بدنبال آن هسته LC خواهیم داشت [۱۶،۲۸].

آزمایش‌های متعددی پیشنهاد می‌کنند که رابطه ای بین گیرنده‌های آدنوزینی و سیستم اوپیوئیدی وجود دارد [۱۲]. نشان داده اند که بدنبال مصرف طولانی مدت مرفین یک افزایش در محتوای cAMP مغز [۸،۳۲] و همچنین افزایش حساسیت و تعداد گیرنده‌های آدنوزینی ایجاد می‌گردد [۴،۱۹]. Dinyssoupoulus نشان داده است که آنالوگ‌های آدنوزینی می‌تواند علائم سندرم ترک (تلاش برای فرار، تکان دادن سر، پریدن، اسهال، جویدن، بی‌قراری، کاهش وزن، لرزش پا، افتادگی پلک) را کاهش دهد [۱۲،۳۶] و کافئین به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های آدنوزینی باعث افزایش علائم سندرم ترک گردد [۲۴]. با توجه به اینکه فعالیت سلول‌های عصبی PGi ضمن وقوع سندرم ترک تشدید می‌گردد [۱۶،۲۸] و از طرفی چون فعالیت سیستم آدنوزینی در اثر مصرف مزمن مرفین تغییر می‌یابد [۱۲،۱۹] افزایش حساسیت نورون‌های PGi به عوامل شیمیایی مؤثر برگیرنده‌های آدنوزینی در موش‌های وابسته به مرفین مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

حیوانات : در آزمایش‌های ما موش‌های صحرایی نر نژاد NMRI با وزن ۳۸۰-۳۰۰ گرم در دو گروه بکار برده شد. گروه کنترل که ۳ درصد سوکروز در آب خوراکی دریافت کرده و گروه وابسته که مرفین سولفات بهمراه ۳ درصد سوکروز در آب خوراکی دریافت می‌کردند. هر گروه به دو زیر گروه تقسیم می‌شد:

الف ـ گروه آدنوزینی، که آدنوزین (۰/۵ µl، ۱۰ nM) محلول در ACSF در داخل هسته PGi تزریق می‌شد.

ب ـ گروه کافئینی، که کافئین محلول در آب مقطر را با دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۵۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم (i.p.) دریافت می‌کردند.

داروها : سولفات مرفین (Temad, Iran) در آب معمولی، کافئین (Fluka) در آب مقطر، آدنوزین (Sigma) در مایع مغزی نخاعی مصنوعی (Artificial cerebrospinal fluid, ACSF) حل می‌شد. ترکیبات لازم برای تهیه یک لیتر محلول ACSF عبارتند از: کلرید سدیم ۷/۶۱۱۵ گرم، کلرید پتاسیم ۰/۲۹۸۲ گرم، کلرید منیزیم ۰/۴۰۶۶ گرم، بی کربنات سدیم ۲/۱۸۴۲ گرم، کلرید کلسیم ۰/۲۲۱۹ گرم، پتاسیم دی هیدروژن فسفات ۰/۱۶۳۳ گرم، گلوکز ۲ گرم.

روش معتاد کردن حیوانات : موش‌های صحرایی به تعداد چهار سر در هر قفس تحت کنترل دما و سیکل‌های ۱۲ ساعته تاریکی و روشنایی نگهداری شده و آزادانه به غذا و آب دسترسی داشتند. برای برطرف کردن مزه تلخ مرفین، سوکروز (۰/۰۳ mg/ml) به آب آشامیدنی موش‌ها اضافه می‌شد. دوزهای مورد استفاده مرفین برای معتاد کردن موش‌ها برای هر ۴۸ ساعت به ترتیب ۰/۱، ۰/۲ و ۰/۳ میلی‌گرم در هر سی‌سی بود. برای ۱۵ روز باقیمانده موش‌ها مرفین را با دوز ۰/۴ میلی‌گرم در هر سی‌سی دریافت می‌کردند. برای اطمینان از معتادشدن موش‌ها با تزریق نالوکسان (۲ mg/kg, s.c.) علائم سندرم ترک مشاهده می‌شد. پارامترهای رفتاری سندرم ترک ۲۱ روز پس از مصرف ممتد مرفین با تزریق نالوکسان یا

www.SID.ir

Archive of SID

جلوگیری از مصرف مرفین ظاهر می‌شوند.

روش آزمایش: چگونگی ثبت از هسته PGi و جمع‌آوری اطلاعات : در آزمایش‌های ما موش‌های صحرایی نر بوسیله اورتان (1/2 g/kg; i.p.) بیهوش می‌شدند و بوسیله دوزهای کمکی (0/15 g/kg در هر ساعت، در صورت نیاز) در بیهوشی عمیق نگه داشته می‌شدند. سپس عمل کانول گذاری نای انجام شده و تنفس حیوان بطور خودبخودی انجام می‌گرفت. بدنبال آن حیوان در دستگاه استریوتاکسی قرار می‌گرفت و حرارت بدن به کمک پتوی حرارتی در محدوده ٣٦/٨-٣٥/٥ درجه سانتی‌گراد نگه داشته می‌شد. برای ثبت تک واحدی یک سوراخ با قطر ٢ میلیمتر بر روی جمجمه بالای هسته PGi ایجاد می‌شد (11/٦٥-11/٩٦ mm در خلف برگما و 1/٦-1/٧ mm در جانب وسط، بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون، [٢٩].

برای تزریق دارو بداخل هسته PGi ، یک کانول راهنما در PGi گذاشته می‌شد. کانول از سر سرنگ ٢٤Gage از جنس فولاد زنگ نزن بوده که بکمک یک Holder توسط دستگاه استریوتاکس با زاویه ٣٠ درجه نسبت به الکترود ثبات با مختصات ٥/٧ میلیمتر در پشت سوراخ محل ثبت و به عمق ١٠/٣ میلیمتر، مخچه را سوراخ و بر روی سطح هسته PGi قرار می‌گرفت. بدنبال آن سوزن تزریق دارو (سر سرنگ ٢٧ Gage) از طریق کانول راهنما بطرف PGi هدایت می‌شد. سوزن تزریق از طریق یک لوله پلی اتیلن ظریف به سرنگ هامیلتون متصل می‌شد تا حجم مورد نظر تزریق گردد.

برای ثبت خارج سلولی به کمک دستگاه Preamplifier مقاومت یک میکروپیپت شیشه‌ای اندازه‌گیری می‌شد. الکترودهای با مقاومت ١٢-٢ مگااهم با Pontamine sky blue (2٪) بهمراه سدیم استات (0/5M) پر شده به کمک دستگاه Microdriver در هسته PGi قرار می‌گرفت (به عمق 10/1-9/٦ mm از سطح جمجمه). پس از قرار گرفتن الکترود در هسته PGi، فعالیت چندین نورون بر صفحه اوسیلوسکوپ قابل مشاهده بود که با گذشت زمان نزدیکترین نورون به الکترود ثبات با ارتفاع بیشتری بر روی اوسیلوسکوپ ظاهر می‌شد. در ادامه، ثبت نورون‌ها به میکروالکترود آمپلی فایر (Nihon Kohden) ، هدایت و به کمک اوسیلوسکوپ (Tektronix) نشان داده می‌شد. بدنبال فیلتراسیون اسپایک‌ها (100Hz-10kHz)، فعالیت الکتریکی نورونی که بلندترین پتانسیل عمل را در اوسیلوسکوپ نشان داده بود با قرار دادن باریکه الکترونی جداکننده Window Discriminator (WPT) بر روی آن از بقیه نورون‌ها جدا و برای شمارش بطرف کامپیوتر هدایت می‌شد. داده‌های ما که تعداد پتانسیل عمل در دقیقه بودند توسط نرم افزار Peri Stimulus Time PSTH Histogram, که در آزمایشگاه ما طراحی و نوشته شده بود، در کامپیوتر ذخیره و برای آنالیز بعدی قابل دسترس بودند. برنامه PSTH قادر است تعداد پتانسیل‌های عمل نورون را در واحد زمان شمارش کرده و بصورت نموداری مشابه شکل (1.A) نشان دهد. شمارش تعداد پتانسیل عمل در واحد زمان با روش پردازش نقطه‌ای (Point Processing) با استفاده از یک دستگاه D/D Convertor (Sampling rate 1 kHz) انجام شده است.

پس از پیدا کردن یک نورون با فعالیت پایدار و انجام ثبت پایدار به مدت ٢٠ دقیقه تزریق داروها انجام می‌گرفت. آدنوزین (0/5 µl، 10 nM) طی ٢٠-١٥ ثانیه در داخل هسته PGi تزریق می‌شد [٣٤] و برای کافئین دوزهای ١٠، ٢٠و ٥٠ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم (i.p.)

www.SID.ir

Archive of SID

تزریق می‌شدند. تغییر در فعالیت نورون‌های PGi به عنوان اثر دارو مد نظر قرار می‌گرفت (شکل 1.A).

تجزیه و تحلیل داده‌ها : تعداد اسپایک‌ها قبل و بعد از تزریق دارو بوسیله Student's t-test مقایسه و درصد تغییرات با کمک فرمول :

$$\frac{\text{Mean postdrug injection} - \text{Mean predrug injection}}{\text{Mean predrug injecrtion}}$$

محاسبه می‌شد. سپس داده‌های بین گروه‌های مختلف از طریق آنالیز واریانس دوطرفه آنالیز و با کمک آزمون Tukey مقایسه تکمیلی انجام و اختلافات معنی‌دار در سطح $P<0/05$ مورد قبول واقع می‌شد.

تأیید بافت شناسی : بعداز هر آزمایش با توجه به نشانه گذاری محل ثبت بوسیله Pontamine sky blue، بترتیب سالین نرمال و محلول فرمالین فسفات ۱۰٪ از طریق قلب تزریق می‌شدند. بدنبال آن مغز حیوان از جمجمه خارج شده، پارافینه می‌گردید. عمل برش‌گیری و رنگ‌آمیزی مراحل بعدی بودند که بدنبال آن مطابق اطلس پاکسینوس و واتسون [۲۹] محل ثبت تأیید می‌گشت. داده‌های ما از حیواناتی هستند که محل ثبت آنها تأیید می‌شد.

نتایج

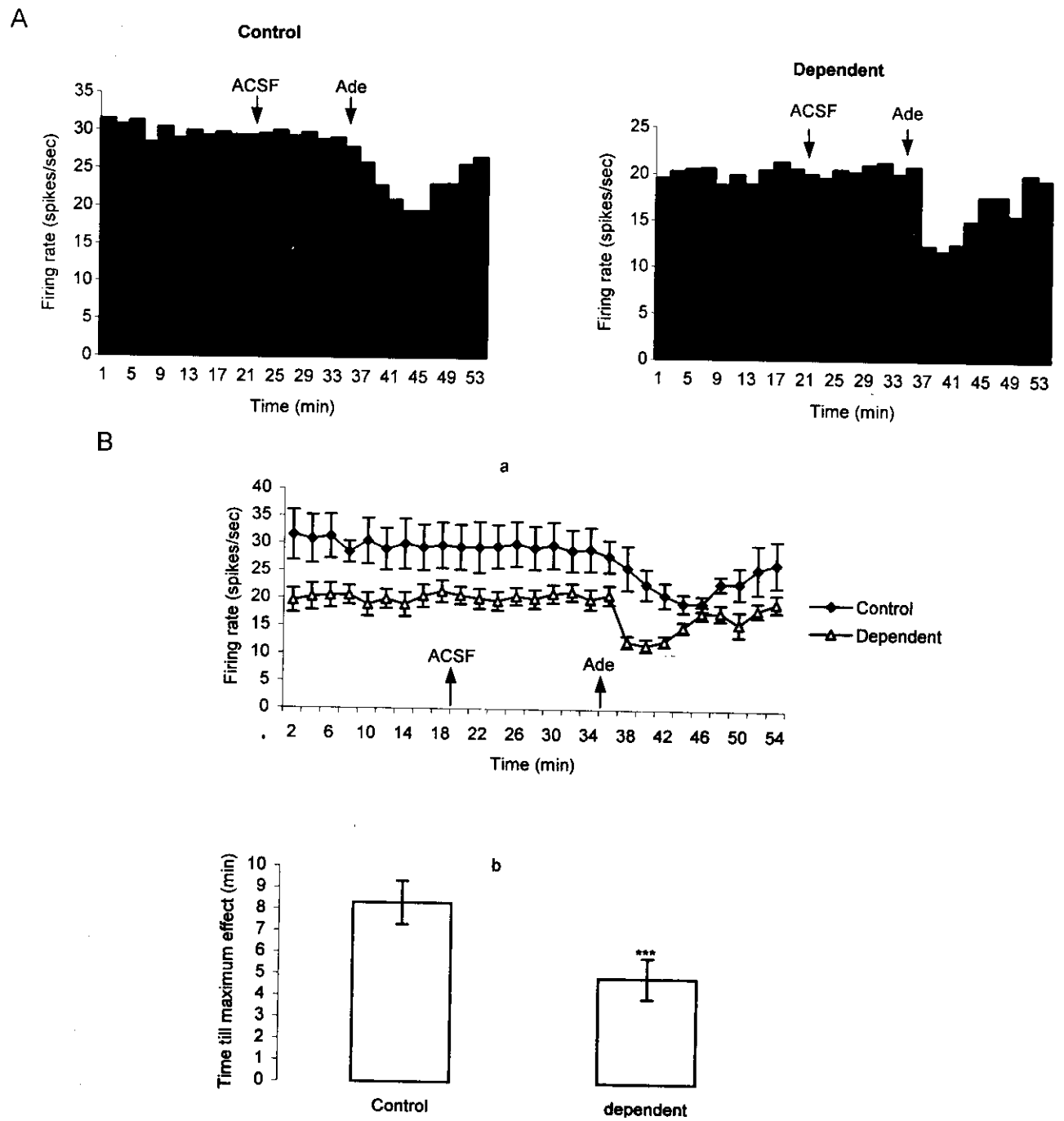
اثر آدنوزین بر فعالیت الکتریکی پایه PGi : در آزمایش‌های ما پس از دوره تثبیت (۳۰-۲۰ دقیقه) و ثبت پایه (۲۰ دقیقه) در هر دو گروه کنترل و وابسته، آدنوزین تزریق و ثبت تا پایان اثر دارو ادامه می‌یافت. شکل (۱) فعالیت تیپیک نورون‌های PGi را در دو گروه کنترل و وابسته نشان می‌دهد. بطوری که در شکل نشان داده می‌شود، آدنوزین باعث کاهش تعداد اسپایک‌های PGi، ۳/۶ دقیقه بعداز تزریق به میزان ۲۲/۴٪ در گروه کنترل و ۴۰/۷٪ در گروه معتاد می‌گردد، بطوری که تفاوت معنی‌داری را بین اثر آدنوزین در دو گروه نشان می‌دهد ($P<0/001$). بنابراین آدنوزین در موش‌های وابسته، نورون‌های PGi را سریع‌تر و بیشتر از موش‌های کنترل تحت تأثیر قرار می‌دهد (شکل 1.B). در مجموع شروع مهار در گروه کنترل و معتاد به ترتیب ۳-۱ دقیقه و ۹۰-۲۰ ثانیه بعد از تزریق دارو و حداکثر اثر، در دو گروه کنترل و معتاد به ترتیب ۱۴-۴ دقیقه و ۶-۳ دقیقه بدست آمد. بهرحال این نتیجه حاصل شد که زمان برای رسیدن به حداکثر اثر در گروه وابسته نسبت به گروه کنترل کمتر می‌باشد (شکل 1.B).

اثر کافئین بر فعالیت الکتریکی پایه PGi : کافئین به عنوان آنتاگونیست گیرنده آدنوزینی در سه دوز ۱۰، ۲۰ و ۵۰ میلیگرم به ازاء هر کیلوگرم (i.p.) در دو گروه کنترل و معتاد استفاده شد. شکل (2.A) نمونه‌ای از فعالیت پایه نورون‌های PGi و اثر کافئین بر این فعالیت پایه را نشان می‌دهد. شروع افزایش فعالیت حدوداً ۵-۱ دقیقه بعداز تزریق کافئین آغاز و حداکثر اثر ۱۵-۸ دقیقه بعداز تزریق دیده می‌شود. نتایج بدست آمده پس از تزریق دوز ۵۰mg/kg کافئین یک افزایش ۲۲/۵٪ و ۳۳/۳٪ در فعالیت نورون‌های PGi را بترتیب در دو گروه کنترل و معتاد نشان داد. در آزمایشات ما با دوز ۵۰mg/kg تعداد هفت حیوان و از هر حیوان یک نورون ثبت شد. نهایتاً دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم بکار برده شد که با اعمال دوز ۲۰mg/kg یک افزایش ۴/۱۹٪ و ۱۲/۲٪ در فعالیت نورون‌های PGi، به ترتیب در دو گروه کنترل (n=۵) و معتاد (n=۵) مشاهده گردید. در ادامه بدنبال تزریق دوز ۱۰mg/kg کافئین افزایش ۲/۹۶٪ و ۱/۸۹٪ در فعالیت نورون‌های PGi، بترتیب در دو گروه کنترل (n=۵)

www.SID.ir

Archive of SID

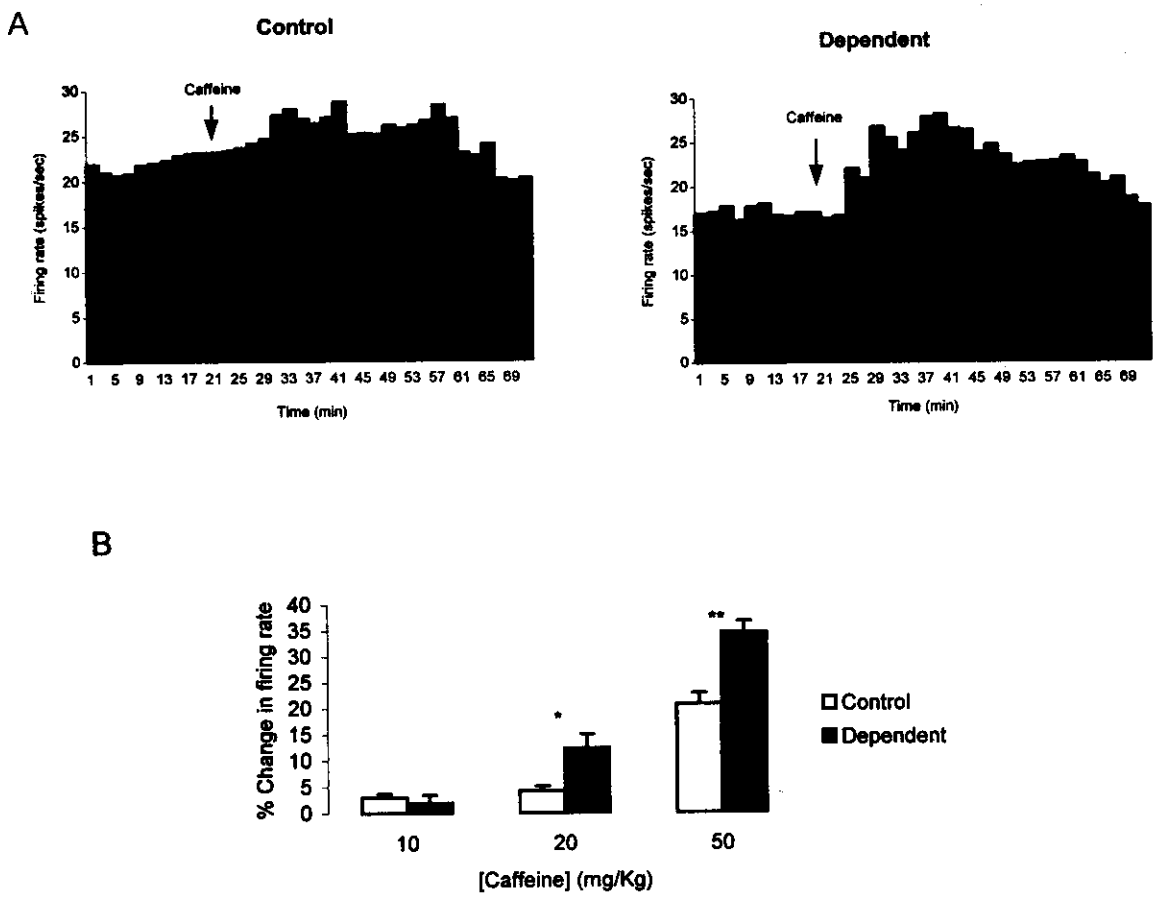
داده‌ها بکمک آزمون آنالیز واریانس دوطرفه یک تفاوت معنی دار بین اثرات سه دوز کافئین نشان داده شد [F١،٢٨=١٣/٨٦٤ ،P<٠/٠٠١]. بدنبال آن آزمون Tukey نشان داد که در حداکثر اثر دوزهای ٢٠ و ٥٠ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم یک تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های کنترل و معتاد وجود دارد اما برای دوز ١٠ mg/kg تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد (شکل ٢.B).



شکل ١ - A: نمونه ای از PSTH اثر تزریق داخل هسته ای آدنوزین (١٠ nM ، ٠/٥ µl) بر فعالیت نورونی هسته PGi (تعداد پتانسیل عمل در واحد زمان) در دو گروه کنترل (n=٧) ومعتاد (n=٧). B : منحنی اثر تزریق داخل هسته ای آدنوزین در دو گروه کنترل و معتاد (a). ***P<٠/٠٠١ قسمت (b) زمان حداکثر اثر را در دو گروه کنترل و معتاد نشان می‌دهد.

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۲- A: دو نمونه PSTH از فعالیت الکتریکی پایه نورون‌های هسته P Gi و اثر کافئین (۵۰ mg/kg, i.p.) بر آن، در دو گروه کنترل (n=۷) و معتاد (n=۷). حداکثر اثر کافئین حدود ۱۵-۸ دقیقه بعداز تزریق دارو می‌باشد. B: اثر دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۵۰ میلیگرم کافئین به ازای هر کیلوگرم وزن بر فعالیت نورونی هسته P Gi. نمودارهای ستونی نشان دهنده درصد تغییرات در دو گروه کنترل و معتاد می‌باشد. *P<۰/۰۵ **P<۰/۰۱

بحث

بطور کلی روش‌های متفاوتی برای القاء وابستگی و تحمل به مرفین وجود دارند. در آزمایش های ما برای جلوگیری از استرس handling، مرفین در آب آشامیدنی حیوانات ریخته می‌شد. بهرحال این روش وابستگی، به وابستگی در انسان شباهت بیشتری دارد چون حیوان آزادانه میزان مرفین مورد نیاز خود را بدست می‌آورد [۱۷].

تحقیقات نشان داده اند که خروجی‌های PGi به هسته LC نقش اساسی در وابستگی، تحمل و سندرم ترک دارند [۳۰]. به این ترتیب که در طی وابستگی فعالیت نورون‌های PGi پائین و در طی سندرم ترک فعالیت این نورون‌ها بالا می‌رود. مشخص شده فعالیت نورون‌های LC به هسته‌های ساقه مغز و سیستم خودمختار، عامل اصلی ایجاد کننده علائم سندرم ترک می‌باشد. با توجه به این ما ثبت فعالیت الکتریکی نورون‌های هسته PGi را طی وابستگی و سندرم ترک انجام و پائین بودن فعالیت نورون‌های PGi طی وابستگی

www.SID.ir

Archive of SID

و بالارفتن آن طی سندرم ترک را مشاهده کردیم.

دیگر تحقیقات نشان داده است که یک همگرایی بین گیرنده‌های اوپیوئیدی و سیستم آدنوزین وجود دارد [٤،٢٤]. بطوری که Michalska و Male [٢٤]. نشان دادند که آنالوگ‌های آدنوزینی می‌توانند در تسکین علائم سندرم ترک مؤثر و بالعکس کافئین بعنوان آنتاگونیست گیرنده‌های آدنوزینی علائم سندرم ترک را افزایش می‌دهد [٢٤،٣٦]. تحقیقات دیگران نشان داده است، که آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوئیدی (نالوکسان) می‌تواند علائم سندرم ترک را در موش‌های وابسته به آگونیست‌های آدنوزینی ایجاد و بالعکس آنتاگونیست‌های آدنوزینی (بخصوص گیرنده A1) علائم سندرم ترک را در موش‌های وابسته به آگونیست‌های اوپیوئیدی ایجاد می‌کنند [٥]. به هرحال Kaplane و Leite [١٩]. نشان دادند که افزایش حساسیت و تنظیم افزایشی گیرنده‌های آدنوزینی (A1) یک نقش مهم در وابستگی به مرفین و اعتیاد دارند. به همین ترتیب Dinyssoupoulus و Hope از آگونیست‌های گیرنده A1 برای درمان اعتیاد به اوپیوئیدها استفاده کرده‌اند [١٢].

با توجه به تغییر الگوی فعالیت نورون‌های PGi طی سندرم ترک [١٩] و ایجاد این سندرم بوسیله آنتاگونیست‌های آدنوزینی [٣٥]، ما ارتباط این دو پدیده را با تزریق آدنوزین و کافئین و ثبت همزمان از هستهٔ PGi بررسی نمودیم. نتایج ما بالابودن فعالیت الکتریکی نورون‌های PGi را طی استفاده از کافئین به عنوان داروی ایجاد کننده سندرم ترک نشان داد. از طرفی با توجه به نتیجه گرفته شده از تزریق آدنوزین که کاهش مشخص فعالیت نورون‌های PGi در موش‌های معتاد را بوجود آورد، پیشنهاد می‌کنیم که یک افزایش حساسیت به آدنوزین برون‌زاد در موش‌های وابسته نسبت به کنترل وجود دارد که احتمالاً مربوط به افزایش مجموعه واکنش‌هایی می‌شود که از طریق گیرنده‌های آدنوزینی ظهور می‌یابند. با توجه به اینکه مطالعات نشان داده‌اند مصرف طولانی مدت مرفین پدیده افزایش تعداد گیرنده‌های آدنوزینی بخصوص A1 و همچنین افزایش حساسیت آنها را سبب می‌شود [١٢] شاید بتوان گفت که کاهش فعالیت نورون‌های PGi طی وابستگی، مربوط به بالا بودن تعداد و حساسیت گیرنده‌های A1 می‌باشد. بنابراین شاید بتوان گفت افزایش مشخص فعالیت نورون‌های PGi طی استفاده از کافئین و کاهش بارز آن طی استفاده از آدنوزین در موش‌های معتاد مربوط به تغییر گیرنده‌های آدنوزینی در موش‌های معتاد می‌باشد. نهایتاً وجود سیستم همگرای بعد گیرنده‌ای گیرنده A1 آدنوزینی و گیرنده مو (μ) اوپیوئیدی (افزایش cAMP) می‌تواند تأییدی بر پاسخ‌های همگرای کافئین و آدنوزین از کار ما با پاسخ‌های دیده شده از نالوکسان و مرفین [١٩] در موش‌های معتاد باشد.

در مجموع نتایج ما نشان دادند که مصرف طولانی مدت مرفین می‌تواند بطور مستقیم یا غیر مستقیم پاسخ‌دهی نورون‌های PGi را نسبت به اعمال آدنوزین و کافئین تحت تأثیر قرار دهد. چگونگی تغییر برای آدنوزین بصورت کاهش کمتر در فعالیت نورون‌های PGi در گروه کنترل نسبت به گروه معتاد ظاهر شد. برای کافئین اثر بصورت افزایش بیشتر در فعالیت نورون‌های PGi در گروه معتاد نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید. این افزایش حساسیت احتمالاً می‌تواند مربوط به افزایش تعداد گیرنده‌های آدنوزینی یا بالابودن حساسیت این گیرنده‌ها در موش‌های وابسته به مرفین با درنظر گرفتن مسیر مشترک بعد گیرنده‌ای بین دو سیستم آدنوزینی (بخصوص گیرنده A1) و اوپیوئیدی (بخصوص گیرنده مو) باشد

www.SID.ir

Archive of SID

منابع

[1] Ahlijanian, M.K., Takemori, A.E., Effect of (-) N6-R-Phenylisopropyl-adenosine (PIA) and caffeine on nociception and morphine-induced analgesia, ***Eur. J. Pharmacol.,*** 112 (1985) 171-179.

[2] Akaoka, J., Aston-Jones, G., Opiate withdrawal-induced hyper activity of locus coeruleus neurons is substantially mediated by augmented excitatory amino acid input, ***J. Ndurosci.,*** 11 (1991) 3830-3839.

[3] Ahlijanian, M. K., Takemori, A.E., The effect of chronic administration of caffeine on morphine-induced analgesia, tolerance and drpendence in mice, ***Eur. J. Pharmacol.,*** 120 (1986) 25-32.

[4] Ahlijanian, M.K., Takemori, A.E., Changes in adenosine receptor sensitivity in morphine-tolerant and dependent mice, ***J. Pharmacol. Exp. Ther.,*** 236 (1986) 615-620.

[5] Aley, K.O., Green, P.G., Levine, J>D., Opioid and adenosine peripheral antinociception are subject to tolerance and ithdrawal, ***J. Neurosci.,*** 15 (1995) 8031-8038.

[6] Astier, B., Van Bockstaele, E.J., Astone-Jones, G., Pieribone, V.A., Anatomical evidence for multiple pathway leading from the rostal ventrolateral medulla (Nucleus Paragigantocellularis) to the locus coeruleus in rat, ***Neurosci. Lett.,*** 118 (1990) 141-146.

[7] Azamj, J., Wright, D.M., Roberts, M.H.T., Effects of morphine ande naloxone on the response to noxious stimulation of neurones in the nucleus reticularis Paragigantocellularis, ***Neuropharmachol.,*** 20 ((1981) 869-876.

[8] Bernstein, M.A., Welch, S.P., Effect of spinal versus supraspinal administration of cyclic nucleotide-dependent protein kinase inhibition on morphine tolerance in mice, ***Drug. Alcohol. Depend.,*** 41 (1997) 41-46.

[9] Bilsky, E.J., Bernstein, R.N., Wang, Z., Sadee, W., Porreca, F., Effect of naloxone and D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Arg-Thr-Pen-Thr-NH2 and protein kinase inhibition H7 and H8 on acute morphine dependence and antinociceptive tolerance in mice, ***J. Pharmacol. Exe. Ther.,*** 277 (1996) 484-490.

[10] Cahill, C.M., White, T.D., Sawynok, J., Morphine activate omega-conotoxin-sensitive Ca^{2+} channel to release adenosine from spinal cord synaptosome, ***J. Neurochem.,*** 60 (1993) 894-901.

[11] Cedarbaum, J.N., Aghajanian, G.K., Afferent projections to the rat locus coeruleus as determined by a retrograde tracing technique, ***J. Comp. Neurol.,*** 178 (1978) 1-6.

[12] Dionyssopoulos, T., Hope, W., Coupar, IM., Effect of adenosine analoges on the expresstion of opiate withdrawal in rats, ***Pharmacol. Biochem. Behav.,*** 42 (1992) 201-206.

[13] Ennis, M., Astone-Jones. G., Two Physiologically distinct population of neurons in the ventrolateral medulla innervate the locus coeruleus, ***Brain Res.,*** 425 (1987) 275-282.

[14] Ennis, M., Aston-Jones, G., Activation of locus coeruleus from nucleus paragigantocellularis: a new excitatory amino acid pathway in brain, ***J. Neurosci.,*** 8 (1988) 3644-3657.

[15] Germany, A., Villar, M., quijada, L., Contreras, E., Influence of a denosine analogs on morphine tolerance and dependence in mice, ***Cell. Mol. Biol.,*** 36 (1990) 409-414.

[16] Guyenet, P.G., Yong, B.S., Projections of nucleus paragigantocellularis lateralis to locus coeruleus and other structure in rat, ***Brain Res.,*** 406 (1987) 171-184.

[17] Haghparast, A., Semnanian, S., Fathollahi, Y., Morphine tolerance and dependence in the nucleus paragigantocellularis: Single unit recording study in vivo, ***Brain Res.,*** 814 (1998) 71-77.

[18] Kaplan, G.B., Leite-Morris, K.A., Up-regulation of adensine transporter-binding sites in striatum and hypothalamus of opiate tolerant mice, ***Brain Res.,*** 763 (1997) 215-220.

[19] Kaplan, G.B., Leite-Morris, K.A., Sears, M.T., Alternation of adensine A1 receptors in morphine dependence, ***Brain Res.,*** 657 (1994) 347-350.

[20] Luppi, P.H., Aston-Jones, G., Akaoka, H., Chouvet, G., Jouvet, M., Afferent projections to the rat locus coeruleus demonstrated by retograde and antrograde tracing with cholera-toxin B subunit and Phaseolus Vulgaris Leucoagglutinin, ***Neurosci.,*** 65 (1993) 128-138.

[21] Leedham, J.A., Kong, J.Q., Taylor, D.A.,

www.SID.ir

Archive of SID

Johnson, S.M., Fleming, W.W., Membrane potential in myenteric neurons associated with tolerance to morphine, ***J. Pharmacol. Exp. Ther.,*** 263 (1992) 15-19.

[22] Maldonado, R., Blendy, J.A., Tzavara, E., Gass, P., Reduction of morphine abstinence in mice with mutation in the gene encoding CREB, ***Sci.,*** 273 (1996) 657-659.

[23] Maldonado, R., Koob, G.F., Destruction of the locus coeruleus decrease physical signs of opiate withdrawal, ***Brain Res.,*** 605 (1993) 128-138.

[24] Michalska, E., Male, D., Agonist and antagonists of adenosine receptors and morphine withdrawal syndrome in rats, ***Pol. J. Pharmacol.,*** 45 (1993) 1-9.

[25] Mohanakumar, K.P., Sood, P.P., Inhibitory action of morphine on adenosine triphosphatase content in the whole and individual nuclei of mouse brain during the tolerance-dependence development and its reversal by naloxone, ***J. Hirnforsch.,*** 26 (1985) 695-708.

[26] Miller, A.L., Hawkins, R.A., Harris, R.L., Veech, R.L., The effect of acute and chronic morphine treatment and of morphine withdrawal on rat brain in vivo, ***Biochem. J.,*** 192 (1972) 463-469.

[27] Punch, L.J., Self, D.W., Nestler, E.J., Taylor, J.R., Opposite modulation of opiate withdrawal behaviors on microinfusion of a protein kinase A inhibitor versus activator into the locus coeruleus or periaqueductal gray, ***J. Neurosci.,*** 17 (1997) 8520-8527.

[28] Punch, L.J., Nestler, E.J., Taylor, R., Opposite modulation of opiate withdrawal behaviors on microinfusion of a protein kinase A inhibitor versus activator into the locus coeruleus or periaqueductal gray, ***Neurosci.,*** 17 (1997) 8520-8527.

[29] Paxinos, G., Watson, C., ***The rat brain in stereotaxic coordinates,*** Academic Press, Orlando, (1986)

[30] Rasmussen, K., Aghajanian, G.K., Withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons in opiate-dependent rats: attenuation by lesions of the nucleus paragigantocellularis, ***Brain Res.,*** 505 (1989) 346-350.

[31] Rasmussen, K., Beitner, D.B., Krystal, J.H., Aghajanian G.K., Nestler, E.J., Opiate withdrawal and the rat locus coeruleus: behavioral, electrophysiological and biochemical correlates, ***J. Neurosci.,*** 10 (1990) 2308-2317.

[32] Salles, K.S., Colasanti, B.K., Craig, C.R., Thomas, J.A., Involvement of brain cyclic AMP in the acute and chronic effect of morphine in the rat, ***Pharmacol.,*** 17 (1978) 128-137.

[33] Tokuyama, S., Zhu, H., Wakabayashi, H., Feng, Y.Z., Ho, I.K., The role of glutamate in the locus coeruleus during opiate withdrawal and effect of H-7, a protein kinase inhibitor, on the action of glutamate in rats, ***J. Biomed. Sci.,*** 5 (1998) 45-53.

[34] Thomas, T., Spyer, K.M., The role of adenosine receptors in the rostral ventrolateral medulla in the cardiovascular response to defence area stimulation in the rat, ***Perimental Phys.,*** 81 (1996) 67-77.

[35] White, P.J., Rose Meyer, R.B., Hope, W., Change in adenosine receptors mediating hypotension in morphine-dependent rat, ***Eur. J. Pharmacol.,*** 294 (1995) 215-220.

[36] Zarrindast, M.R., Naghipour, B., Roushan-Zamir, F., Shafaghi, B., Effect of adenosine receptor agents on the expression of morphine withdrawal in mice, ***Eur. J. Pharmacol.,*** 369 (1997) 17-22.

www.SID.ir