Archive of SID

فیزیولوژی و فارماکولوژی

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۵ (۲)، ۲۶۰ – ۲۶۷
تابستان ۱۳۹۰

نورهارمان بیماری پارکینسون ایجاد شده به وسیله تجویز سم ۶–هیدروکسی دوپامین را تشدید می نماید ولی به تنهایی قادر به ایجاد این بیماری نمی باشد

هاشم حقدوست یزدی[1*]، محدثه موحدی[2]، آیدا فرجی[2]، محمد صوفی آبادی[1]
۱. مرکز تحقیقات سلولی ملکولی وگروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین
۲. دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین

دریافت: ۲ بهمن ۸۹ پذیرش: ۲۷ اردیبهشت ۹۰

چکیده

مقدمه: بتا کاربولین ها ایندول الکالوئیدهایی می باشند که در بدن انسان، گوشت کباب شده، نوشابه های الکلی و دود سیگار وجود دارند. گزارش های ضد و نقیضی از دخالت این ترکیبات در پاتوفیزیولوژی بیماری پارکینسون وجود دارد. در این تحقیق اثر نورهارمان (نوعی بتا کاربولین) در پیشگیری، تشدید و یا ایجاد بیماری پارکینسون در مدل حیوانی ۶- هیدروکسی دپامین مورد بررسی قرار گرفت.

روش ها: در بخش اول مطالعه موش های صحرایی به وسیله تزریق سم ۶- هیدروکسی دپامین به استریاتوم مغز پارکینسونی شدند. قبل از جراحی و تا ۴ هفته پس از آن موش ها روزانه دوزهای مختلف نورهارمان و یا حلال آن را به صورت درون صفاقی دریافت می کردند. در بخش دوم مطالعه موش های سالم روزانه دوزهای مختلف نورهارمان به صورت درون صفاقی دریافت می نمودند. شدت بیماری پارکینسون در هفته دوم و چهارم پس از جراحی و یا شروع تزریق نورهارمان، بوسیله ازمون های چرخش القاء شده با اپومرفین و پیچش بدن بالا رفته مورد ارزیابی قرار می گرفت.

یافته ها: تزریق نورهارمان در دوزهای ۲۰۰ و ۱۰۰۰ و نه ۱۰۰ µg/kg درموش های دریافت کننده سم سبب افزایش معنی دار علائم رفتاری بیماری در هفته چهارم پس از جراحی گردید. تزریق دوزهای ۲۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ µg/kg نورهارمان درموش های صحرایی سالم، هیچ گونه علامت بیماری پارکینسون بر اساس ازمون های رفتاری ذکر شده ایجاد ننمود.

نتیجه گیری: در معرض قرار گیری طولانی مدت ترکیبات بتا کاربولین می تواند سبب تشدید بیماری پارکینسون شود ولی خود به تنهایی نمی تواند بیماری پارکینسون را ایجاد نماید.

واژه‌های کلیدی: بیماری پارکینسون، نورهارمان، ۶- هیدروکسی دپامین، ازمون پیچش بدن بالا رفته، موش صحرایی

مقدمه

بیماری پارکینسون دومین بیماری شایع نورودژنراتیو بعد از بیماری الزایمر می باشد که ۲۰۰ نفر را در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر مبتلا می سازد [۶]. دژنراسیون نورون های دپامینرژیک در هسته جسم سیاه و به دنبال آن نقص در ازادسازی دپامین در ناحیه استریاتوم مغز به عنوان عامل اصلی ایجاد این بیماری می باشد. اگرچه نشان داده شده است که عوامل ژنتیکی در ایجاد این بیماری موثر می باشند لکن در ۹۵٪ موارد عامل ژنتیکی مشخصی شناسایی نشده است [۹]. در این موارد عامل ایجاد بیماری ناشناخته می باشد ولی استرس اکسیداتیو ناشی از

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: hhaghdoost@yahoo.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

www.SID.ir

Archive of SID

رادیکال های ازاد اکسیژن و سموم محیطی به عنوان مهمترین عوامل موثر در ایجاد این بیماری مطرح می باشند [۲]. به عنوان مثال مطالعات اپیدمیولوژیک انسانی نشان داده است که سموم دفع افات و حشره کش ها از عوامل ایجاد کننده این بیماری می باشند [۲۴، ۸، ۴].

بتا کاربولین ها ایندول الکالوئیدهای هتروسیکلیکی می باشند که در گوشت کباب شده، نوشابه های الکلی، قهوه و دود سیگار وجود دارند. در بدن انسان این ترکیبات به صورت درون زا از اسیدهای امینه فنیل الانین، تیروزین و تریپتوفان مشتق شده و در مایعات بدن، پلاکت ها، شیر، ادرار و برخی بافت های بدن ازجمله مغز وجود دارند [۱۱]. اعمال متنوعی از جمله مهار انزیم مونوامینو اکسیداز [۱]، اتصال به گیرنده های بنزودیازپینی [۳]، اثرات تشنج زا و ضد شنج [۱۶]، اضطراب زا [۱]، ضد استرس اکسیداتیو [۲۵] و تعدیل کننده سیستم ایمنی [۲۳] برای این ترکیبات شرح داده شده است.

از نظر ساختمانی بتا کاربولین ها مشابه سم ۱- متیل-۴ فنیل- ۱و۲و۳و۶ تتراهیدروپیریدین (MPTP)، ترکیبی که درموش سوری و میمون های انسان نما سبب ایجاد بیماری پارکینسون می شود، می باشند و خواصی مشابه آن از جمله مهار زنجیره های تنفسی میتوکندریایی I، II و III دارا می باشند [۱۸، ۸، ۷]. در همین رابطه نشان داده شده است که سطح بتا کاربولین ها درپلاسما و مایع مغزی نخاعی بیماران پارکینسونی بیش از آن در افراد طبیعی می باشد [۱۴]. از این رو، نقشی برای این ترکیبات در پاتوفیزیولوژی بیماری پارکینسون پیشنهاد شده است. از طرف دیگر شواهدی وجود دارد که نشان می دهد بتاکاربولین ها می توانند به عنوان یک عامل حفاظتی نورون ها را از اسیب توسط سموم مختلف محافظت نمایند [۲۵، ۱۷، ۱۵، ۱۳]. این ترکیبات از اسیب اکسیداتیو بافت های غضروفی جلوگیری کرده [۱۳] و همچنین نورون ها را دربرابر اثرات سمی MPTP در موش های سوری محافظت می نمایند [۱۵]. همچنین بتا کاربولین از طریق برداشت رادیکال های ازاد اکسیژن سلول های PC12 (رده سلولی مشتق از سلول های فئوکروموسیتوما بخش مرکزی غده فوق کلیه موش صحرایی) را در برابر مسمومیت ناشی ازسم ۶-هیدروکسی دپامین (6-OHDA) محافظت کرده و بقاء آنها را افزایش می دهند [۱۲].

با توجه به حضور بتا کاربولین ها در انواع مواد مصرفی انسان و همچنین تناقضات موجود در متون علمی در ارتباط با نقش آنها در بیماری پارکینسون، در این تحقیق اثر این ترکیبات بر روی ایجاد، تشدید و یا پیشگیری از بیماری پارکینسون در مدل حیوانی 6-OHDA مورد بررسی قرار گرفت. از انجایی که بتا کاربولین ها شامل ترکیبات مختلفی می باشند در این مطالعه نقش یکی از این ترکیبات به نام نورهارمان که در مغز پستانداران به میزان زیادی در هسته جسم سیاه وجود دارد [۲۱]، مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

این پژوهش روی موش های صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۳۰۰-۲۲۰ گرم در ابتدای کار، انجام گرفت. موش ها در حیوان خانه دانشگاه تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی / ۱۲ساعت تاریکی نگه داری شده و به آب و غذا به صورت نامحدود دسترسی داشتند. این مطالعه در ۲ قسمت صورت گرفت: الف- بررسی اثر تجویز طولانی مدت نورهارمان بر بیماری پارکینسون ایجاد شده به وسیله تزریق سم ۶-هیدروکسی دپامین و ب: بررسی اثر تجویز طولانی مدت نورهارمان درایجاد بیماری پارکینسون.

الف- اثر تجویز طولانی مدت نورهارمان بر بیماری پارکینسون ایجاد شده به وسیله تزریق سم ۶-هیدروکسی دوپامین. ۶ میکرولیتر از محلول سالین حاوی ۰/۲ درصد اسید اسکوربیک (به عنوان فعال کننده سم) و سم 6-OHDA (۲/۵ میکروگرم در هر میکرولیتر) به وسیله جراحی استرئوتاکسیک و ازطریق سرنگ هامیلتون به ناحیه استریاتوم چپ (با مختصات ۹/۲ میلی متر درمحورقدامی خلفی، ۱/۳ میلی متر در محور میانی جانبی از مرکز خط بین گوشی و ۶ میلی متر در محور پشتی شکمی از سطح جمجمه براساس اطلس پاکسینوز و واتسون [۲۲]) موش های صحرایی نر که با مخلوط کتامین و زایلازین (به ترتیب۱۰۰ و ۵ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن، درون صفاقی) بیهوش شده بودند، تزریق گردید. 6-OHDA در عرض چند روز سبب تخریب نورون های هسته جسم سیاه گردیده و بیماری پارکینسون را در موش ها ایجاد می نماید. موش های پارکینسونی شده متعاقب تزریق درون صفاقی

www.SID.ir

Archive of SID

آپومرفین (اگونیست گیرنده های دپامین) چرخش های مکرری را به طرف مقابل تزریق (راست) نشان می دهند که تعداد این چرخش ها در واحد زمان نشان دهنده شدت تخریب نورونی در جسم سیاه و شدت بیماری پارکینسون می باشد [۱۰]. در این تحقیق موش هایی به عنوان موش های پارکینسونی درنظر گرفته می شدند که بیش از ۳۰ چرخش در یک ساعت در خلاف جهت تزریق سم نشان می دادند.

گروه های مورد مطالعه: موش های مورد مطالعه در این قسمت همگی سم 6-OHDA را دریافت کرده و تحت آزمون چرخش القاء شده با آپومرفین قبل از جراحی و در هفته های دوم و چهارم پس از جراحی قرار می گرفتند. موش ها در ۵ گروه قرار می گرفتند: ۱- گروه کنترل که فقط جراحی شده و ازمون چرخش بر روی آنها صورت می گرفت. ۲: گروه حلال که مطابق با گروه های نورهارمان اتانول ۷۰٪ (۱/. میلی لیتر) به عنوان حلال نورهارمان دریافت می کردند. ۳، ۴ و ۵: گروه های نورهارمان ۱۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰۰ که درست قبل از جراحی تا هفته چهارم پس از آن هر روز به میزان ۱۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلو وزن بدن نورهارمان به صورت درون صفاقی دریافت می نمودند.

ب- بررسی اثر تجویز طولانی مدت نورهارمان درایجاد بیماری پارکینسون. عمل جراحی و تزریق سم 6-OHDA بر روی حیوانات دراین قسمت صورت نمی گرفت. موش ها به مدت ۱ ماه هر روز مقدار مشخصی نورهارمان و یا اتانول به عنوان حلال به صورت درون صفاقی دریافت می نمودند. ۱۵ و ۳۰ روز پس از شروع تزریق موش ها تحت ازمون چرخشی القاء شده با اپومرفین و ازمون پیچش بدن بالا رفته قرار می گرفتند.

ازمون پیچش بدن بالارفته (elevated body swing test, EBST). این ازمون بر طبق روش شرح داده شده توسط cesario و همکاران در سال ۱۹۹۵ [۵] صورت گرفت. به طور خلاصه دم موش از محدوده ۲ سانتی متری محل اتصال با بدن گرفته شده و به بالا اورده می شود به طوری که بینی حیوان ۲ سانتیمتر بالای سطح اتکا قرار گیرد. در این حالت حیوان بدن خود را به سمت راست یا چپ می پیچاند که تعداد این پیچش ها به هر طرف نشان دهنده شدت بیماری می باشد. در حیواناتی که بوسیله سم ۶-هیدروکسی دوپامین پارکینسونی شده اند این پیچش ها عمدتا به سمت مقابل محل تزریق سم می باشد.

گروه های مورد مطالعه: موش ها در ۵ گروه قرار می گرفتند: ۱- کنترل که فقط ازمون چرخش و EBST بر روی آنها صورت می گرفت. ۲: حلال که مطابق با گروه های نورهارمان اتانول ۷۰٪ (۱/. میلی لیتر) دریافت می کردند. ۳، ۴ و ۵: گروه های نورهارمان ۲۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ که به مدت ۳۰ روز هر روز به میزان ۲۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلو وزن بدن نورهارمان به صورت درون صفاقی دریافت می نمودند.

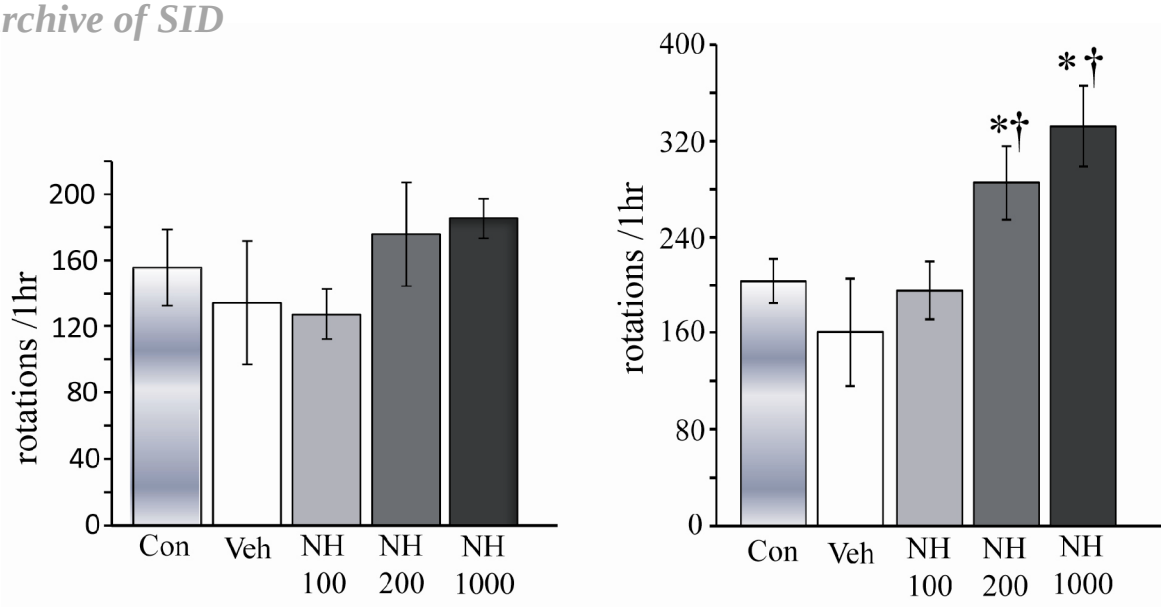
انالیز اماری: داده ها براساس میانگین ± خطای معیار میانگین (S.E.M) بیان شده اند. در انالیز نتایج چرخش القاء شده به وسیله آپومرفین و EBST بین گروه ها از انالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و کروسکال واریس استفاده گردید. در مقایسه نتایج گروه کنترل با گروه حلال و گروه حلال با گروه دارو از ازمون های t، t زوجی و Wilcoxon Signed Ranks استفاده گردید. در هر ازمون ۵/. >P به عنوان سطح معنی دار بودن اختلاف ها درنظر گرفته می شد.

یافته ها

الف- اثر تجویز طولانی مدت نورهارمان بر بیماری پارکینسون ایجاد شده به وسیله تزریق سم 6-OHDA. قبل از تزریق سم تمامی موش های مورد مطالعه چرخش های اندکی درقبال تجویز اپومرفین نشان می دادند. هیچ گونه تفاوت معنی داری در شمار این چرخش ها بین گروه های مختلف وجود نداشت. لکن درهفته دوم و چهارم پس از جراحی موش ها تعداد قابل ملاحظه ای چرخش به سمت مقابل محل تزریق سم نشان می دادند. شکل ۱ اثر تجویز نورهارمان در دوزهای مختلف را بر رفتار چرخشی القاء شده با اپومرفین در هفته های دوم و چهارم پس از جراحی نشان می دهد. همان طورکه مشاهده می شود تفاوت معنی داری در تعداد چرخش ها بین گروه کنترل و گروه اتانول در هفته دوم و چهارم وجود نداشت. همچنین تعداد چرخش ها بین تمامی گروه ها در هفته دوم تفاوت معنی داری را نشان نمی داد. ولی در هفته چهارم تعداد چرخش ها در گروه های نورهارمان ۲۰۰ و ۱۰۰۰ بطور معنی

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۱- تعداد خالص چرخش ها به طرف مقابل محل تزریق سم 6-OHDA در ازمون چرخش القاء شده به وسیله اپومرفین در هفته دوم (هیستوگرام سمت چپ) و هفته چهارم (هیستوگرام سمت راست) پس از جراحی به تصویر کشیده شده است. در مقایسه با گروه حلال (Veh) و گروه نور۱۰۰ (NH100)، تعداد خالص چرخش ها در گروه های نور ۲۰۰ (NH200) و نور ۱۰۰۰ (NH1000) در هفته دوم و چهارم افزایش یافت که این افزایش در هفته چهارم از نظر اماری معنی دار بود. NH: نورهارمان، Veh: حلال (اتانول)، Con: کنترل. *: P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه حلال. †: P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه نور۱۰۰.

جدول ۱- نتایج ازمون چرخش القاء شده به وسیله اپومرفین در گروه های آزمایشی که سم 6-OHDA را دریافت نمی کردند. همانطور که ملاحظه می گردد تزریق روزانه نورهارمان هیچگونه علائم پارکینسونی دراین ازمون ایجاد ننمود. اعداد مثبت چرخش به سمت مقابل محل تزریق و اعداد منفی چرخش به سمت محل تزریق را نشان می دهند. NH200، NH500 و NH1000: گروه های مختلف موش ها که دوزهای مختلف نورهارمان را دریافت می نمودند.

ازمون / گروه	اولین ازمون (قبل از شروع تزریق) خطای معیار ± میانگین	دومین ازمون (۱۵روزپس از شروع تزریق) خطای معیار ± میانگین	سومین ازمون (۳۰ روزپس ازشروع تزریق) خطای معیار ± میانگین
کنترل	0.00 ± 0.00	0.125 ± 0.125	0.00 ± 0.00
حلال (اتانول)	0.25 ± 0.25	-1.5 ± 1.51	1 ± 0.91
NH200	0.00 ± 0.00	4.5 ± 6.9	1.125 ± 0.875
NH500	-1.25 ± 1	-0.125 ± 0.125	-0.5 ± 0.19
NH1000	-0.25 ± 0.25	2.25 ± 2.25	0.00 ± 0.00

داری بیشتر از آن درگروه های اتانول و نور هارمان ۱۰۰ بود.

ب- اثر تجویز طولانی مدت نورهارمان در ایجاد بیماری پارکینسون. نتایج قسمت اول مطالعه نشان می دهد که تجویز طولانی مدت نورهارمان می تواند بیماری پارکینسون ایجاد شده بوسیله تزریق سم 6-OHDA را تشدید نماید. در قسمت دوم این مطالعه اثر نورهارمان در ایجاد بیماری پارکینسون مورد مطالعه قرار گرفت. در این قسمت سم 6-OHDA به موش ها تزریق نمی گردید ولی آنها روزانه نورهارمان در دوزهای مختلف به صورت درون صفاقی دریافت می کردند. ۱۵ و ۳۰ روز پس از شروع تزریق نورهارمان، موش ها تحت ازمون های رفتاری چرخش القاء شده با اپومرفین و EBST قرار می گرفتند. تجزیه و تحلیل اماری میانگین نتایج گروه های مختلف در این دو ازمون نشان می دهد که تزریق طولانی مدت نورهارمان در موش های صحرایی ایجاد پارکینسون نمی نماید (جدول ۱ و ۲). با این وجود در بررسی رفتار چرخش القاء شده با اپومرفین ۱ سر از موش های گروه نورهارمان ۲۰۰ علائم بیماری پارکینسون را نشان داد. این موش ۵۲ چرخش به سمت راست در عرض یک ساعت نشان داد.

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۲- نتایج ازمون EBST در گروه های ازمایشی که سم 6-OHDA را دریافت نمی کردند. همانطور که ملاحظه می گردد تزریق روزانه نورهارمان هیچگونه علائم پارکینسونی در این ازمون ایجاد ننمود. اعداد مثبت پیچش به سمت مقابل محل تزریق و اعداد منفی پیچش به سمت محل تزریق را نشان می دهند. NH200، NH500 و NH1000: گروه های مختلف موش ها که دوزهای مختلف نورهارمان را دریافت می نمودند.

آزمون / گروه	اولین ازمون (قبل از شروع تزریق) خطای معیار ± میانگین	دومین ازمون (۱۵روزپس از شروع تزریق) خطای معیار ± میانگین	سومین ازمون (۳۰ روزپس ازشروع تزریق) خطای معیار ± میانگین
کنترل	0 ± 1.71	-3 ± 3.27	-1.13 ± 1.19
حلال (اتانول)	1 ± 2.38	3.63 ±1.92	0.25 ± 1.37
NH200	-1.38 ± 1.1	-1.25 ± 1.6	-0.13 ± 1.7
NH500	3.5 ± 1.77	-0.25 ± 1	-0.25 ± 1.6
Nh1000	0.63 ± 3.37	-2.75 ± 1.63	1 ± 1.2

بحث

در این تحقیق اثر نورهارمان به عنوان یک بتا کاربولین در پیشگیری، تشدید و یا ایجاد بیماری پارکینسون در موشهای صحرایی مورد مطالعه قرار گرفت. از انجایی که بتا کاربولین ها از سد خونی- مغزی عبور می نمایند [۲۶، ۲]، تجویز این ماده به صورت درون صفاقی که استرس کمتری از تزریق درون مغزی به حیوان وارد می نماید صورت گرفت. این مطالعه در دو بخش ۱: اثر نورهارمان بر بیماری پارکینسون ایجاد شده بر اثر تجویز سم 6-OHDA و ۲: اثر نورهارمان در ایجاد بیماری پارکینسون انجام گردید که نتایج آن به شرح زیر بحث و تفسیر می شوند.

اثر نورهارمان بر بیماری پارکینسون ایجاد شده بر اثر تجویز سم 6-OHDA. تزریق روزانه نورهارمان در دوزهای ۲۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلو وزن بدن سبب افزایش معنی دار تعداد چرخش های القاء شده با اپومرفین در هفته چهارم و نه هفته دوم پس از جراحی گردید. بر اساس این نتایج نورهارمان درصورت تجویز طولانی مدت می تواند سبب تشدید بیماری پارکینسون گردد. نتایج ما درتوافق با گزارش های محققین دیگر می باشد که بیان نموده اند بتا کاربولین ها در پاتوفیزیولوژی بیماری پارکینسون درگیر می باشند [۱۸، ۸]. از طرف دیگر گزارش هایی وجود دارد که نشان می دهد بتاکاربولین ها می توانند نقش حفاظتی در برابر عوامل اسیب رسان درنورون ها ایفا نمایند. به عنوان مثال این ترکیبات نورون ها را در برابر مسمومیت ناشی از گلوتامات و دپامین حفظ نموده [۱۵]، انزیم مونو امینو اکسیداز و استرس اکسیداتیو را مهار کرده [۱۷] و اسیب سیناپتوزومی ناشی از اکسیداسیون کاتکول امین ها را مهار می نمایند [۱۲]. همچنین نشان داده شده است که بتا کاربولین ها بقاء سلول های PC12 را از طریق برداشت رادیکال های ازاد اکسیژن افزایش می دهند [۱۲]. نتایج این تحقیق نشان می دهند که بتاکاربولین ها نه تنها نورون ها را در برابر مسمومیت ناشی از 6-OHDA حفاظت نمی نمایند بلکه حتی اثر آن را تشدید می نمایند. با این وجود این اثر ۴ هفته پس از تزریق مداوم دوزهای بالای نورهارمان اشکار گردید و تزریق طولانی مدت دوزهای کم نورهارمان و یا تزریق کوتاه مدت دوزهای بالای آن بر پارکینسون ایجاد شده بوسیله 6-OHDA اثری نداشت. درتوافق با این نتیجه پاولوویک و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که در حالی که انکوباسیون کوتاه مدت نورون ها با غلظت های اندک MPTP سبب اپوپتوزیس در آن ها می شود، تنها انکوباسیون طولانی مدت با دوزهای بالای نورهارمان ایجاد اپوپتوزیس در آن ها می نماید [۲۱]. از این رو یا نورهارمان یک نوروتوکسیک ضعیف می باشد و یا دارای اثرات حفاظت نورونی و نوروتوکسیک با هم می باشد. در هر صورت نتایج ما نشان می دهند که تزریق طولانی مدت بتاکاربولین ها اثر خالص در تشدید بیماری پارکینسون دارد.

اثر نورهارمان در ایجاد بیماری پارکینسون. با در نظر گرفتن نتایج بخش اول مطالعه سئوالی که مطرح می شود این است

www.SID.ir

Archive of SID

که ایا بتاکاربولین ها به تنهایی می توانند سبب ایجاد بیماری پارکینسون شوند؟ نشان داده شده است که سطح این ترکیبات درپلاسما و مایع مغزی نخاعی بیماران پارکینسونی بیش از آن در افراد طبیعی می باشد. همچنین یک مدل پارکینسونی که بوسیله تزریق درون صفاقی نورهارمان در یک نژاد از موش های سوری ایجاد می شود معرفی شده است [۱۹]. از این رو در بخش دوم مطالعه اثر تزریق روزانه نورهارمان به تنهایی درایجاد بیماری پارکینسون توسط دو ازمون رفتاری چرخش القاء شده با اپومرفین و EBST مورد بررسی قرار گرفت. بررسی اماری نتایج این دو ازمون نشان می دهد که نورهارمان به تنهایی نمی تواند سبب ایجاد بیماری پارکینسون گردد. تنها نکته موردبحث رفتار چرخشی یکی از موش های گروه نورهارمان ۲۰۰ در هفته دوم پس از شروع تزریق نورهارمان می باشد. این موش همانند موش های پارکینسونی شده با دوزهای ضعیف 6-OHDA رفتار نموده و چرخش های مشخصی به سمت یک جهت متعاقب تزریق اپومرفین نشان داد. البته این رفتار در دیگر موش های دریافت کننده نورهارمان دیده نشد که می تواند اهمیت موضوع را به مقدار زیادی کاهش دهد. از سوی دیگر از انجایی که درانسان تنها در ۵٪ موارد پارکینسون می تواند ضمینه ژنتیکی داشته باشد [۹]، ممکن است عامل ژنتیکی ضعیفی نیز درموش ها دخالت داشته باشد به گونه ای که تعداد بسیار اندکی از آنها نسبت به بتا کاربولین ها حساسیت داشته و این ترکیبات در آنها پارکینسون ایجاد می نماید.

در مجموع داده های این مقاله بیان می نمایند که بتاکاربولین ها می توانند به عنوان عوامل نوروتوکسیک ضعیف در نظر گرفته شوند که در معرض قرار گرفتن طولانی مدت به آن ها بیماری پارکینسون ایجاد شده به وسیله سموم پارکینسون زا را تشدید نموده ولی خود به تنهایی قادر به ایجاد پارکینسون نمی باشند.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از خانم ها الهام هادی بیگی و فاطمه واعظی، دانشجویان پزشکی دانشگاه جهت همکاری شان در انجام ازمون های رفتاری سپاسگزاری می نمایند.

References

[1] Adell A, Biggs TA, Myers RD, Action of harman 1-methyl-b-carboline on the brain: body temperature and in vivo efflux of 5-HT from hippocampus of the rat. ***Neuropharmacol*** 35 (1996) 1101–7.

[2] Anderson NJ, Tyacke RJ, Husbands SM, Nutt DJ. Hudson AL, Robinson ESJ, In vitro and ex vivo distribution of [H] harmane, b-carboline, in rat brain. ***Neuropharmacol*** 50 (2006) 269-276.

[3] Baum SS, Hill R, Rommelspacher H, Harman-induced changes of extracellular concentrations of neurotransmitters in the nucleus accumbens of rats. ***Eur J Pharmacol*** 314 (1996) 75–82.

[4] Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, Rushton L, Levy LS, Pesticides and Parkinson's disease--is there a link? ***Environ Health Perspect***. 114 (2) (2006) 156-64.

[5] Cesario V, Borlongan CV, Sanberg PR. Elevated Body Swing Test: A New Behavioral Parameter for Rats with 6-Hydroxydopamine-Induced Hemiparkinsonism, ***J Neuroscience*** 15 (7) (1995) 5372-5378.

[6] Chuang C, Su H, Cheng F, Hsu SH, Chuang CF, Liu CS, Quantitative evaluation of motor function before and after engraftment of dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson's disease. ***J Bio Sci*** 13 (2010) 17:9.

[7] Collins MA, Neafsey EJ, Matsubara K, Cobuzzi RJ Jr, Rollema H,. Indole-Nmethylated-carbolinium ions as potential brain-bioactivated toxins. ***Brain Res*** 505 (1992) 154–60.

[8] Collins MA, Neafsey EJ. Potential neurotoxic "agents provocateurs" in Parkinson's disease. ***Neurotoxicol Teratol*** 24 (2002) 571–7.

[9] Dauer W, Przedborski S. Parkinson's Disease: Mechanisms and Models. **Neuron** 39 (2003) 889–909.

[10] Fujita M, Nishino H, Kumazaki M, Shimada S, Tohyama M, Nishimura T. Expression of dopamine transporter mRNA and its binding site in fetal nigral cells transplanted into the striatum of 6-OHDA lesioned rat. ***Brain Res Mol Brain Res***. 39 (1-2) (1996) 127-36.

[11] Hamann J, Rommelspacher H, Storch A, Reichmann H,

www.SID.ir

Archive of SID

Gille G, Neurotoxic mechanisms of 2,9-dimethyl-b-carbolinium ion in primary dopaminergic culture. ***J Neurochem*** 98 (2006) 1185–99.

[12] Kim DH, Jang YY, Han ES, Lee CS, Protective effect of harmaline and harmalol against dopamine-and 6-hydroxydopamine-induced oxidative damage of brain mitochondria and synaptosomes, and viability loss of PC12 cells. ***Eur J Neurosci*** 13 (2001) 1861–72.

[13] Kim HH, Jang YY, Han ES, Lee CS, Differential antioxidant effects of ambroxol, rutin, glutathione and harmaline. ***J Appl Pharmacol*** 7 (1999) 112–20.

[14] Kuhn W, Müller TH, Grosse H, Rommelspacher H, Elevated levels of Harman and norharman in cerebrospinal fluid of parkinsonian patients. ***J Neural Transm*** 103 (1996) 1435–40.

[15] Lee CS, Han ES, Jang YY, Han JH, Ha HW, Kim DE, Protective effect of harmalol and harmaline on MPTP neurotoxicity in the mouse and dopamine-induced damage of brain mitochondria and PC12 cells. ***J Neurochem*** 75 (2000) 521–31.

[16] Loew GH, Nienow J, Lawson JA, Toll L, Uyeno ET, Theoretical structure-activity studies of b-carboline analogs. Requirements for benzodiazepine receptor affinity and antagonist activity**.** ***Mol Pharmacol*** 28 (1985) 17–31.

[17] Maher P, Davis JB, The role of monoamine metabolism in oxidative glutamate toxicity. ***Neuroscience*** 16 (1996) 6394–401.

[18] Matsubara K, Aoyama K, Suno M, Awaya T, N-methylation underlying Parkinson's disease. ***Neurotoxicol Teratol*** 24 (2002) 593–8.

[19] Matsubara K, Gonda T, Sawada H, Uezono T, Kobayashi Y, Kawamura T, Ohtaki K, Kimura K, Akaike A, Endogenously occurring b-carboline induces parkinsonism in nonprimate animals: A possible causative protoxin in idiopathic Parkinson's disease. ***J Neurochem*** 70 (1998) 727–35.

[20] Nagatsu T, Amine-related neurotoxins in Parkinson's disease past, present, and future. ***Neurotoxicology Teratology*** 24 (2002) 565–569.

[21] Pavlovic S, Schulze G, Wernicke C, Bonnet R, Gille G, Badiali L, Kaminska A, Lorenc-Koci E, Ossowska K, Rommelspacher H, 2,9-Dimethyl-b-carbolinium, a neurotoxin occuring in human brain, is an equipotent apoptotic inducer as 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+). ***Neuroscience*** 139 (2006) 1525–37.

[22] Paxinos G, Watson C, ***The rat brain in stereotaxic coordinates***. 6th ed. San Diego, CA: Academic Press; 2007.

[23] Shi CC, Chen SY, Wang GJ, Liao JF, Chen CF, Vasorelaxant effect of harman. ***Eur J Pharmacol*** 390 (2000) 319–25.

[24] Shimohama S, Sawada H, Kitamura Y, Taniguchi T, Disease model: Parkinson's Disease. ***Trends Mol Med*** 9 (2003) 360-365.

[25] Tse SYH, Mak IT, Dickens BF, Antioxidative properties of harmane and bcarboline alkaloids. ***Biochem Pharmacol*** 42 (1991) 459–64.

[26] Tsuchiya H, Yamada K, Ohtani S, Takagi N, Todoriki H, Hayashi T, Determination of tetrahydro-β-carbolines in rat brain by gas chromatography-negative-ion chemical ionization mass spectrometry without interference from artifactual formation. ***J of Neuroscience Methods***, 62 (1) (1995) 37-41.

www.SID.ir