اثر مرفین بر فرکانس تشنج هیپوکامپی در نوزاد موش به صورتin vitro

دکتر احسان صبوری ٰ، دکتر مهزاد مهرزادصدقیان ٰ، دکتر مجتبی کریمیپور ٰ، دکتر جواد میرزاآقازاده ٔ

تاریخ دریافت ۸٤/۱۱/۲۹ تاریخ پذیرش ۰۵/۱۱ ۸۵

چکیدہ

پیشزمینه و هدف: هدف از انجام این مطالعه تعیین اثر مرفین بر فرکانس حملات صرعی ایجاد شده به وسیله مایع مغزی نخاعی با منیزیم پائین در هیپوکامپ کامل نوزاد موش سوری در خارج بدن بوده است.

مواد و روشها: در این تحقیق موشهای نوع ۱۱ C57/BL6 تا ۱۹ روزه مورد استفاده قرار گرفت (n=۲۵). هیپوکامپ زنده به صورت سالم و دست نخورده با دقت از بقیهٔ مغز جدا شد و در ACSF1 استاندارد حداقل به مدت یک ساعت قبل از ثبت، نگهداری شد. ACSF با منیزیم کم برای مشروب کردن بافت همراه با اکسیژن مورد استفاده قرار گرفت که باعث ایجاد فعالیت صرعی دربافت شد. ثبت الکتروفیزیولوژیک به طور عمده از لایهٔ هرمی در ناحیه CA1 به عمل آمد. فعالیتهای صرعی از نظر فرکانس اجزای مختلف حمله مورد مطالعه قرار گرفت.

یافتهها: همهی غلظتهای استفاده شده مرفین در این مطالعه و نالوکسان با غلظت ۱۰٫μ۸ فرکانس تمام اجزای حمله، بخصوص قسمت تونیک را کم کرد. نالوکسان نه تنها اثرات مرفین بر فرکانس امواج صرعی را مسدود نکرد. بلکه فرکانس فعالیتهای صرعی را بیشتر کاهش داد. همچنین استفادهٔ توام مرفین و نالوکسان باعث حذف کامل قسمت تونیک-کلونیک فعالیت صرعی شد.

بحث و نتیجهگیری: مطالعهٔ حاضر نشان داد که مرفین شاید از راهی به جَز گیرندههای شناخته شده اپیوئیدی باعث کاهش فرکانس حملات صرعی شده، زیرا نالوکسان به عنوان آنتاگونیست عمومی این گیرندهها نتوانست جلو اثر مهاری مرفین را بگیرد.

گل واژگان: هیپوکامپ کامل، مرفین، نالوکسان، صرع، فرکانس، ACSF با منیزیم کم

مجله پزشکی ارومیه، سال هفدهم، شماره سوم، ص۲۰۲–۱۹٦. پاییز ۱۳۸۵

آدرس مکاتبه: ارومیه– دانشکدهٔ پزشکی، گروه فیزیولوژی دکتر احسان صبوری تلفن: ۲۷۷۰-۹۹ فاکس ۲۷۸۰۸۰ E-mail: saboory@umsu.ac.ir

مقدمه

صرع لوب گیجگاهی شایع ترین صرع کانونی در کودکان و بزرگسالان می باشد. حملات ممکن است از نواحی جانبی، تحتانی و یا داخلی لوب گیجگاهی شروع شود. این عارضه از نظر علت، سن شروع، نوع تشنج، شدت و مدت حمله بسیار متنوع است.از علتهای اصلی این عارضه می توان به اسکلروزیس مدیال، نئوپلاسمها، بیماری عروقی واختلالات تکاملی مغز اشاره کرد(۱،۲). داروهای جدید و پیشرفتهای جراحی اعصاب در درمان قطعی این بیماری ناتوان هستند. مدار نرونی و پایه سلولی

صرع به مقدار ناچیزی روشن شده و اتفاق نظر در مورد مکانیسم بیماری وجود ندارد(۲٬۳٬٤). اثرات پیچیده ای از مرفین روی حملهٔ صرعی گزارش شده است. اثرات تشدید کننده و تضعیف کننده حملهٔ صرعی برحسب نوع و شرایط آزمایش از مرفین دیده شده است(۵٬٦٬۷). شاخصهای EEG حملهٔ ایجاد شده به وسیله بیکوکولین در موشهای صحرایی اثر دوفازی وابسته به دوز مرفین را نشان داده

است(٦٨،٩). صرع در اثر به هم خوردن تعادل بین سیستمهای تحریکی و مهاری به وجود میآید. مهمترین سیستم تحریکی مغز،

^ا استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۲ استادیار گروه زنان و مامانی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۳ استادیار گروه تشریح دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

⁴ استادیار گروه جراحی اعصاب دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

26 NaHCO₃, 2.5 KCl, 2 CaCl₂, 2 MgSO₄, 1.25 NaH₂PO₄, 125 NaCl and 14 glucose محلول دیگر Low Mg²⁺ ACSF بود که برای ایجاد امواج صرعی

مورد استفاده قرارگرفت که دارای محتویات زیر بود (بر حسب میلیمول):

26 NaHCO₃, 5 KCl, 2 CaCl₂, 0.2 MgSO₄, 1.25 NaH₂PO₄, 125 NaCl and 14 glucose

اسمولالیته محلولهای به کار رفته در این مطالعه ۳۰۰ تا ۳۰۷ میلی اسمول بو د(۱۰،۱۱،۱۲،۱۷).

ثبت الکتروفیزیولوژی: به کمک میکروپیپت شیشهای پر شده از محلول NaCl (۱۵۰ میلی مول) و با مقاومت الکتریکی ۳ تا ۵ مگا اهم (MΩ) از نواحی مختلف هیپوکامپ به ویژه ناحیه CAl ثبت خارج سلولی به عمل آمد. نوک میکروپیپت در ناحیه tratum عارج سلولی به عمل آمد. نوک میکروپیپت در ناحیه ۵ml/min و ۵ml/min ، ACSF میزان جریان مایع ۵ml/min و درجه حرارت مایع ۳۶ درجه سانتی گراد حفظ شد. فعالیتهای صرعی که پیش از این توسط محققین دیگر (۱۲،۱۷،۱۸) وقایع شبه مرعی که پیش از این توسط محققین دیگر (۱۲،۱۷،۱۸) وقایع شبه مرعی که پیش از این توسط محققین دیگر (۱۲،۱۷،۱۸) وقایع شبه مرعی که پیش از این توسط محققین دیگر (۱۲،۱۷،۱۸) وقایع شبه مرعی که پیش از این توسط محققین دیگر (۱۲،۱۷،۱۸) وقایع شبه مرعی که پیش از این توسط محققین دیگر (۱۲،۱۷،۱۸) وقایع شبه مراد یا (SLE) نامیده شده به وسیله ۲۵ میلی فایر مستمر ثبت شد. امواج ثبت شده به کمک آمپلی فایر وقایع داروها ثبت شد. امواج ثبت شده به وسیله برنامه نرمافزاری P بعد از ایجاد امواج مرحی و همینطور قبل و بعد از به کار بردن داروها ثبت شد. امواج ثبت شده به وسیله برنامه نرمافزاری P داروها ثبت شد. امواج ثبت شده به وسیله برنامه نرمافزاری P داروها ثبت شد. امواج ثبت شده به وسیله برنامه نرمافزاری P مله (تونیک کلونیک، کلونیک و له میت (گرفت.

دراین مطالعه اثر دوزهای مختلف مرفین سولفات (۱۰، ۲۰۰، ۲۰۰ میکرو مول) بر روی فعالیت هیپوکامپ کامل جدا شده به صورت in vitro بررسی شد.

تجزیه و تحلیل آماری: فرکانس انواع فعالیتهای ثبت شده به وسیله آزمون ANOVA یک طرفه و در صورت وجود تفاوت معنیدار از طریق تست تعقیبی Tukey مطالعه شد. در هر مورد معنیدار تلقی شد. نتایج به صورت Mean ± SEM نشان داده شدهاند.

کنترل سلامت هیپوکامپ هنگام آزمایش: پتانسیل های القاء شدهٔ سیناپسی (Synaptic evoked potentials=SEP) به جز هنگام هیپوکسی معمولاً همیشه در هیپوکامپ کامل می تواند ایجاد

سیستم مهاری، گابا میباشد. در هنگام کاهش فعالیت سیستم گابارژیک و یا افزایش فعالیت سیستم گلوتاماترژیک حمله صرعی می تواند بروز کند(۷،۱۰،۱۱). گزارش های متعددی اشاره میکنند كه هردو سيستم فوق الذكر مي توانند تحت تاثير مرفين وسيستم اپیوئیدی مغز قرار بگیرند(۹،۱۱،۱۰). از آنجا که گزارش روشنی از اثر مرفین بر حمله صرعی ارائه نشده است، در این مطالعه سعی شد به تناقض های موجود پاسخ داده شود. برای ایجاد صرع از مدل Low Mg²⁺ ACSF استفاده شد، زیرا در این مدل احتمالاً سیستمهای نروترانسمیتری مغز کمتر تحت تاثیر قرار می گیرد. کم بودن غلظت یون ⁺²Mg در محلول ACSF موجب حذف انسداد موجود در کانالهای کلسیمی گیرنده NMDA گلوتامات شده، در نتيجه باعث ورود كلسيم به داخل سلول و دپولاريزاسيون آن می گردد که در جای مناسب می تواند به شکل حمله صرعی آشکار گردد(۱۲،۱۳). بنابراین هدف از انجام این مطالعه تعیین اثر دوزهای مختلف مرفین بر فرکانس حملهٔ صرعی ایجاد شده به وسیله مدل Low Mg²⁺ ACSF در موشهای نوزاد بود.

مواد وروشها

حیوانات و روش آزمایش: در این مطالعه از موش های نژاد /C57 black 6 استفاده شد (n=۲۵). تمام مراحل کار با حیوانات مطابق دستورالعمل استاندارد نگهداری و حمایت از حیوانات انجام شد. حیوانات با استفاده از گازهالوتان به طریق استنشاقی بی هوش شده و بلافاصله سر حیوان جدا شده و مغز خارج گردید و به مدت ۲ دقیقه در ACSF طبیعی سرد بادرجهٔ حرارت ٤-۰ درجه سانتی گراد که به طور مرتب اکسیژنه می شد (۹۵٪اکسیژن و ۵٪دی اکسید کربن) قرار گرفت. هیپوکامپها با دقت و سرعت هر چه تمامتر خارج شده و به داخل ACSF طبيعي که به طور مرتب اکسيژنه می شد انتقال داده شده و حداقل به مدت یک ساعت (۱۱،۱٤،۱۵) در دمای آزمایشگاه در داخل ACSF اکسیژنه معمولی نگهداری گردید. سپس برای ثبت الکتروفیزیولوژیک به داخل ظرف مخصوصی بنام interface-type chamber منتقل شد. هییوکامپ در داخل محفظه ثبت به طور مرتب به وسیله ACSF پر فیوژن شد(۱۱). در این مطالعه از دو نوع محلول ACSF استفاده کردیم. یکی از آنها ACSF معمولی بود که به هنگام خارج کردن هيپوكامپ، انكوباسيون و پرفيوژن استفاده ميشد و داراي محتويات زير بود (بر حسب ميلي مول):

¹ Seizure Like Events

² Axon Instruments

³ Axon Instruments

شود(۱۳٬۱۹٬۲۰). منظور از SEP فعالیتهای الکتریکی است که پس از تحریک مسیر کولترالهای ارسالی از ناحیهٔ CA3، به وسیله الکترود شیشهای در ناحیه CA1 قابل ثبت میباشد. وقتی بافت هیپوکسیک بود فعالیتهای ادما قرامیشات این مطالعه سلامت SEP به وجود نمی آمد. در تمام آزمایشات این مطالعه سلامت بافت از نظر هیپوکسی به وسیله SEP کنترل شد و اگر در یک نمونه این آزمایش منفی بود، اطلاعات مربوط به آن نمونه در آنالیز وارد نشد.

نتايج

نتایج ذکر شده در این مطاله حداقل حاصل از ۱۰ آزمایش مستقل می باشد. بنابراین هر جا که تعداد نمونه ذکر نشده، ۱۰=n می باشد . در این مطالعه ما اشکال متنوعی از SLE را ثبت کردیم. بعضی ازاین حملهها به ترتیب زیرشامل سه بخش مجزا بود: ۱) بخش پر فرکانس (۲ ۱۸–۱۵) بنام فاز تونیک که ٤ تا ۱۱ ثانیه طول می کشید وزودتر از بقیه قسمتها ظاهر می شد. ۲) فاز تونیک-کلونیک (Hz ۱۸–۰۵) که ۱۰ تا ۱۸ ثانیه طول می کشید.

۳) فاز كلونيك (Hz-۲ Hz) كه ۳۰ تا ۱۲۰ ثانيه طول مي كشيد.



شکل شماره۱ : یک نمونه از حملهٔ صرعی به مدت ٤٠ ثانیه از هیپوکامپ یک موش ۱۲ روزه،in vitro. در پانل وسط کل یک حمله نشان داده شده است. مستطیلهایی که روی دو قسمت این حمله رسم شده، آن ناحیه را به صورت باز شده نمایش داده است.

از آنجا که بیشتر نمونهها، فاز تونیک را نداشتند و فقط شامل فاز تونیک-کلونیک و کلونیک بودند (شکل۱)، تنها اطلاعات مربوط به دو قسمت آخر در آنالیز وارد شد. علاوه بر فرکانس دو قسمت ذکر شده، فرکانس intraburst نیز مورد آنالیز وتجزیه وتحلیل قرار گرفت.فرکانس intraburst بیان کننده فرکانس فعالیت bursting می باشد.

یافته های ما نشان داد که همه غلظت های استفاده شده مرفین در این مطالعه و نالوکسان (۱۰µ۸) فرکانس حملات صرعی را کاهش داد. استفاده توأم غلظت ۱۰۰µ۸ مرفین به همراه نالوکسان ۱۰µ۸ فرکانس intraburst را بیشتر کاهش داده و جالب اینکه قسمت تونیک-کلونیک حمله را به طور کامل حذف نمود. مرفین با غلظت های ۳۰، ۱۰۰و ۲۰۰ میکرومول به طور محسوسی جزئیات دقیق اثر مرفین بر فرکانس اجزای مختلف حمله در جرئیات داده شده است.

جدول شماره۱: اثر غلظتهای مختلف مرفین به تنهایی و همراه با نالوکسان ۱۰µ۸ بر فرکانس اجزای مختلف حمله صرعی درهییوکامپ کامل موش ,p<۰،۰۳ (mitro).

	گروەھا	فرکانس(Hz)		
اجزای حمله		مرفین ۳۰µM	مرفین ۱۰۰µM	مرفین ۲۰۰µM
تونیک- کلونیک	Control Morphine Mor + nal washout	$\begin{array}{c} 2.5 \pm 0.4 \\ 0.5 \pm 0.17 \\ 0.89 \pm 0.2 \\ * \\ 1.16 \pm 0.23 \end{array}$	1.53±0.14 0.65±0.13 0.00 * 1.2 ± 0.15	0.72±0.23 0.27±0.09 * 0.25 ± 0.08 0.71±0.24
کلونیک	Control Morphine Mor + nal washout	$\begin{array}{c} 1.17 \pm 0.06 \\ 0.93 \pm 0.05 * \\ 0.85 \pm 0.08 \\ 0.92 \pm 0.04 \end{array}$	$\begin{array}{c} 1.09 \pm 0.03 \\ 0.84 \pm 0.05 \\ 0.21 \pm 0.04 \\ 1.19 \pm 0.05 \end{array}$	$\begin{array}{c} 1.21 \pm 0.07 \\ 1.26 \pm 0.15 \ * \\ 0.8 \pm 0.077 \\ 1.04 \pm 0.09 \end{array}$
intraburst	Control Morphine Mor + nal washout	$30.3 \pm 2.19 \\ 23.2 \pm 2.18 \\ 19.9 \pm 1.8 * \\ 29 \pm 1.7$	$\begin{array}{c} 19.3 \pm 1.1 \\ 10 \pm 1.8 \\ 9.5 \pm 0.5 \\ 19.3 \pm 3.1 \end{array}$	$\begin{array}{c} 15.5 \pm 5.03 \\ 5.2 \pm 2.05 \\ 4.1 \pm 1.35 \\ 16 \pm 5.44 \end{array}$

دکتر احسان صبوری، دکتر مهزاد مهرزادصدقیان، دکتر مجتبی کریمیپور، دکتر جواد میرزاآقازاده

	1 5	فرکانس(Hz)		
اجزاي حمله	كروهما	۱۰µسنالوکسان	٥Mµنالوكسان	
تونيک-کلونيک	Control naloxone washout	$\begin{array}{c} 1.08 \pm 0.06 \\ 0.84 \pm 0.08 * \\ 1.21 \pm 0.03 \end{array}$	$\begin{array}{c} 1.71 \pm 0.11 \\ 1.66 \pm 0.15 \\ 1.61 \pm 0.13 \end{array}$	
كلونيك	Control naloxone washout	$\begin{array}{c} 1.16 \pm 0.018 \\ 0.76 \pm 0.07 * \\ 1.33 \pm 0.015 \end{array}$	$\begin{array}{c} 1.1 \pm 0.15 \\ 1.2 \pm 0.17 \\ 1.03 \pm 0.09 \end{array}$	
intraburst	Control naloxone washout	$\begin{array}{c} 13.1 \pm 1.24 \\ 0.00 * \\ 11.1 \pm 0.95 \end{array}$	$23.1 \pm 2.14 24.0 \pm 3.2 22.2 \pm 2.45$	

جدول شماره۲: اثر نالوکسان بر فرکانس اجزای حمله صرعی درهیبوکامپ کامل موش. in vitro).



شکل شماره۲: اثر نالوکسان۱۰µM بر فرکانس حمله صرعی درهیپوکامپ موش (۱۰=n) به صورت in vitro. نالوکسان فرکانس قسمتهای تونیک-کلونیک وکلونیک را به طور معنی داری کم کرد (۱۰/۰>ج).



شکل شماره۳: اثر مرفین بر فرکانس حمله صرعی درهیپوکامپ موش(۱۰=۱۰ in vitro، مرفین ۳۰µM فرکانس قسمت تونیک-کلونیک حملهٔ صرعی را به طور معنیداری کاهش داد که با شستشو بر گشت پذیر بود(۱۰/۱-۶★).

اثر مرفین بر فرکانس تشنج هیپوکامپی در نوزاد موش به صورتin vitro



شکل شماره ٤: اثر مرفین بر فرکانس حمله صرعی درهیپوکامپ موش(۱۰=۱۰ . مرفین In vitro، ne، مرفین ۱۰۰μM . فرکانس قسمت تونیک -کلونیک و کلونیک حملهٔ صرعی را به طور معنی داری کاهش داد. اضافه کردن نالوکسان ۱۰μM فرکانس این اجزا را باز هم بیشتر کاهش داد که با شستشو بر گشت پذیر بود (۱۰/۰- p<۰۰).



شکل شماره۵: اثر مرفین بر فرکانس حمله صرعی درهیپوکامپ موش(۱۰=۱۰ in vitro، مرفین ۲۰۰۳ فرکانس قسمت تونیک- کلونیک حملهٔ صرعی را به طور معنیداری کم کرد. اضافه کردن نالوکسان ۱۸۵۵ در این قسمت تغییری ایجاد نکرد ولی فرکانس قسمت کلونیک را به طور معنیداری کاهش داد. هر دو اثر با شستشو به حالت کنترل بر گشت (۱۰/۰۰> ¢).



شکل شماره۲: اثر غلظتهای مختلف مرفین و نالوکسان بر فرکانس intraburst درهیپوکامپ کامل موش به صورت in vitro. مرفین با تمام غلظتهای به کار رفته فرکانس intraburst را به طور معنیداری کم کرد که به وسیلهٔ نالوکسان بلوکه نشد ولی با شستشو به حالت کنترل بر گشت (۰/۰۱).

بحث

در این مطالعه، ما هیپوکامپ کامل موش سوری را با تمام مدارهای نورونی داخلی آن مورد استفاده قرار دادیم(۱٤). هدف این بود که نقش غلظتهای مختلف مرفین را بر روی فرکانس فعالیت صرعی القاء شده به وسیله Low Mg²⁺ ACSF بررسی کنیم.

نتایج مطالعهٔ ما نشان داد که مرفین با غلظتهای به کار رفته فرکانس تمام قسمتهای حمله صرعی را کم کرد ونالوکسان ۱۰µm نیز همین اثر را اعمال نمود. هنگامی که مرفین و نالوکسان به طور همزمان استفاده شد، سبب کاهش بیشتری در فرکانس قسمتهای مختلف شد. یعنی نالوکسان نه تنها از بروز اثرات مرفین جلوگیری نکرد، بلکه این اثرات را تشدید نمود. احتمال دارد که مرفین ونالوکسان از راه دیگری به غیر از گیرنده های شناخته شدهٔ اپیوئیدی باعث بروز این اثرات شده باشند. احتمال تداخل در سیستمهای زیر میتواند مطرح باشد:

۱) مرفین ونالوکسان با تداخل در سیستم گلوتاماتی و جلوگیری از اثرات تحریکی این سیستم باعث مهار وکاهش فرکانس فعالیت صرعی شده اند. گزارش شده که گیرنده های NMDA در ایجاد فعالیتهای صرعی به وسیلهٔ مرفین نقش مهمی بر عهده دارند(۲۱). در این رابطه نشان داده شده که فیبرهای خزه ای ناحیهٔ CA3 هیپوکامپ نسبت به مرفین بسیار حساس میباشند. علاوه بر این نشان داده شده که دینورفین به عنوان یک اپیوئید اندوژن به همراه گلوتامات از فیبرهای خزهای آزاد می شود تا باعث تعدیل میزان آزاد شدن گلوتامات شود. بنابراین ممکن است مرفین از آزاد

شدن گلوتامات از فیبرهای خزهای جلوگیری کرده باشد(۲،۲۱). ۲) ممکن است از تداخل عمل بین سیستم اپیوئیدی با دیگر سیستمهای نروترانسمیتری نظیر ادنوزین، اپی نفرین و دوپامین باعث کاهش فرکانس امواج صرعی شده باشد. شواهدی وجود دارد که نشان میدهد، وابستگی به مرفین میتواند باعث تشدید

- 03. AkiL, H. Endogenous opioid: biology and function. Annu Rev Neurosci 1984; 7: 223-255.
- 04. Cain D P, Corcoran, M.E. Intracerebral beta-endorphin, met-enkephalin and morphine: Kindling of seizures and handling-induced potentiation of epileptiform effects. Life Sci 1984; 34(25): 2535-2542.

حساسیت گیرنده های آدنوزینی شود و همینطور می تواند باعث افزایش آزاد سازی نوراپی نفرین و افزایش تولید CAMP القاء شده به وسیلهٔ گیرندهٔ DI دوپامینی شود(۲۲،۲۳). از آنجا که ادنوزین به عنوان یک ماده ضد صرع درونی مطرح می باشد(۲٤) و از سوی دیگر مرفین حساسیت گیرنده های ادنوزینی را افزایش می دهد، احتمال دارد که حداقل قسمتی از اثرات مهاری مرفین در کاهش فرکانس امواج صرعی به سیستم ادنوزینی مربوط باشد. بنابراین شاید مرفین از طریق اعمال اثر بر سیستم ادنوزینی باعث کاهش فرکانس امواج صرعی شده باشد.

اثر مهاری نالوکسان بر فرکانس امواج صرعی: چندین مطالعه بیان کنندهٔ اثر مهاری نالوکسان بر فعالیت صرعی میباشد. اما در تمام این مطالعات این اثر مهاری از طریق گیرنده های اپیوئیدی توجیه شده است. در یک مطالعه بر روی موشهای صحرای زنده نالوکسان حملات صرعی را از نظر بروز، مدت و شدت کاهش داد(۲۵،۲٦). به نظر می رسد که در مطالعه ما نیز نالوکسان به همین ترتیب موجب کاهش فرکانس امواج صرعی شده است. یعنی اگر مکانیسمهای ارائه شده در بالا رادر مورد اثر مرفین بر فرکانس امواج صرعى محتمل بدانيم، پس از اضافه كردن نالوكسان به محیط آزمایش، اثرات مهاری نالوکسان بروز کرده و موجب تضعيف بيشتر فركانس امواج حملة صرعي شده است. به طور كلي نتیجهگیری میشود که اپیوئیدها بخصوص مرفین از راهی غیر از گیرندههای شناخته شدهٔ اپیوئیدی نیز میتواند حملات صرعی را تحت تاثير قرار دهد. همچنين با تكيه بر نتايج اين مطالعه، اثر مهاری نالوکسان بر صرع بار دیگر مورد تایید قرار گرفت. پیشنهاد میشود این مطالعه در حضور کنترل سیستمهای گلوتاماتی، ادنوزینی، دوپامینی و آدرنرژیکی تکرار گردد. در آن صورت بهتر و دقیقتر می توان اثرات مهاری مرفین و نالوکسان بر فركانس حملات صرعي را توجيه كرد.

References:

- 01. Brockhaus A, Elger CE.Complex seizures of temporal lob epilepsyorigin in chirdren of different age groups. Epilepsia 1995; 36: 1173-1181.
- 02. Solbrig, MV Koob GF. Epilepsy, CNS viral injury and Dynorphin. Trends in Pharmacological Sciences 2004; 25(2): 98-104.

- 05. Ahmad I, Pleuvry BJ. Interaction between opioid drugs and propofol in laboratory models of seizures. Br. J. Anesth 1995; 74: 311-314.
- 06. Yajima Y, Narita M, Takahashi-Nakano Y, Misawa M, Nagase H, Mizoguchi, H. Effects of differential modulation of mu-, delta- and kappa-opioid systems on bicuculline-induced convulsions in the mouse. Brain Res 2000; 862(1-2): 120-126.
- 07. Engel JJR. Excitation and inhibition in epilepsy. Can J Neurol Sci 1996; 23: 167-174.
- 08. Holmes G L. Epilepsy in the developing brain: Lessons from the laboratory and clinic. Epilepsia 1997; 38: 12-30.
- 09. Collingridge G L, Singer W. Excitatory amino acid receptors and synaptic plasticity. Trends Pharmacol Sci 1990; 11: 290-296.
- Jahromi SS, Wentlandt K, Piran S, Carlen PL. Anticonvulsant actions of gap junctional blockers in an in vitro seizure model. J Neurophysiol 2002; 88(4): 1893-1902.
- Quilichini PP, Diabira D, Chiron C, Ben-Ari Y. Persistent epileptiform activity induced by low Mg2+ in intact immature brain structures. Euro J Neurosci 2002; 16: 850-860.
- 12. Avolli M, D'Antuono M, Louvel J, Kohling R, Biagini G, Pumain R, et al. Network and pharmacological mechanisms leading to epileptic synchronization in the limbic system in vitro. Prog Neurobiol 2002; 68(3): 167-207.
- 13. Wu C, Shen H, Zhang L. A fundamental oscillatory state of isolated rodent hippocampus. J Physiology 2002; 540(2): 509-527.
- Luhman HJ, Dzhala VI, Quilichini Y. Generation and propagation of 4-APinduced epileptiform activity in neonatal intact limbic structures in vitro. Eur J Neuroscience 2000; 12: 2757-2768.
- 15. Katzung B G, Trevor A J. Pharmacology: Examination & Board Review. 5th ed. Prentice-Hall International Inc 2001; 174.
- 16. Wagner JJ, Terman GW, Chavkin C. Endogenous dynorphins inhibit

excitatory neurotransmission and block LTP induction in the hippocampus. Nature 1993; 363: 451–454.

- 17. Mao J, Price DD, Lu J, Mayer DJ. Antinociceptive tolerance to the muopioid agonist Damgo is dosedependently reduced by MK-801 in rats. Neurosci Lett 1998; 250: 193–196.
- Derchansky M, Shahar E, Wennberg RA, Samoilova M, Jahromi SS, Abdelmalik PA, et al. A model of frequent, recurrent and spontaneous seizures in the intact mouse hippocampus. Hippocampus 2004; 14(8): 935- 947.
- 19. Atapour N, Niazi M. Chemical kindling and seizure susceptibility in morphine dependent rats. Eur Neuropsy -Pharmacol 2000; 10: 483-487.
- 20. Matsumoto RR. GABA receptors: Are cellular differences reflected in function? Brain Res Rev 1989; 14: 203-225.
- 21. Lufty K, Woodward R M, Keana JF, Weber E. Inhibition of clonic seizure-like excitatory effects induced by intrathecal morphine using two NMDA receptor antagonists: MK-801 and ACEA-1011. Eur J Pharmacol 1994; 252(3): 261-266.
- 22. Aghajanian MK. Takemori AE. Changes in adenosine receptor sensitivity in morphine-tolerant and dependent mice. J Pharmacol Exper Ther, 1986; 236: 625-620.
- 23. Devries TJ, Tjon Tien Ril GHK, Van Der Laan JW; Chronic exposure to morphine and naloxone induces changes in catecholaminergic neurotransmission in rat brain without altering mu opioid receptor sensitivity. Life Science 1993; 52: 1685-1693
- Madamba SG, Schweitzer P, Siggins GR. Dynorphin selecti-vely augments the Mcurrent in hippoca-mpal CA1 neurons by an opiate receptor mechanism. J Neurophysiol 1999; 82: 1768–1775.
- 25. Agustina CM, Rafael VM. Effects of chronic morphine and N-cyclopentyladenosine administration on kainic acidinduced status epilepticus. Epilepsy Research 2001; 44: 89-96.
- Shan, Y. Qin J, Chang XZ, Yang ZX. Effect of naloxone on remote seizure susceptibility. Beijing Da Xue Xue Bao. 2004; 36(1): 57-60.