

# ارزیابی اثرات سیستم سروتونرژیک بر زمان خواب در رات: بررسی با دوروش رفتاری (Sleeping time) و الکتروفیزیولوژیکی (EEG)

دکتر حجت الله علائی، عضو هیات علمی گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

## Effects of Serotonergic System on The Sleeping Time and EEG in Rats

### ABSTRACT

The phenomenon of sleep is an active both nervous and biologic rhythm, which is under influence of neurotransmitters of central Nervous system. In this study, the influence of serotonergic system on sleeping time have been assessed by agonist-antagonist drugs using two methods of induction and non-induction behavioral and electrophysiology.

The method used for measurement of total sleeping time was Angle method. For assessment of drugs impact on brain waves, after opening two holes in frontal and temporal regions, two non-polarized silvery electrodes were fixed in above regions and was connected to physiograph and camputer by linkers for waves analysis. Injection intra-ventricularly is done by stereotax apparatus.

Results indicate that diazepam (2.5 mg/kg) increases sleeping time in two stages of induction and non-induction ( $P < 0.01$ ). 5-HTP (15, 45 mg/kg) increases dose-dependence sleeping time. p-CPA (150, 300 mg/kg) shows biphasic influence on sleeping time. The 300 mg/kg dose of p-CPA reduces sleeping time while 150 mg/kg dose inverts sleeping time ( $P < 0.05$ ). Interferential affects of drugs with (5-HTP) 45 mg/kg and p-CPA (300 mg/kg) doses are similar to control groups. Injection of 5-HTP inverts p-CPA affect.

Intra-ventricularly Injection of 5-HTP in 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  and 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  doses, decreases frequency of delta waves and significantly increases the frequencies of other waves but conversely, 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  decreases it.

Due to findings of this study, interferential affects of agonist-antagonist of 5-HTP, can not invert p-CPA affect. Supported by GABA affects, Diazepam induces its inhibitory affect in pre-synaptic and post-synaptic membrane through ascending reticular both systems and blocking stimulation of brain cortical and limbic system. Affects of two other drugs on sleeping time and brain waves are probably caused by increment of released serotonin in pre-synaptic neurons. Although their interferential affects with other neurotransmitter system should be considered as well.

**Key Words:** 5-Hydroxytryptophan (5-HTP); Parachlorophenylalanin (p-CPA); Serotonin; Diazepam; Serotonergic system.

### چکیده

القایی و غیر القایی و الکتروفیزیولوژیکی مورد ارزیابی قرار گرفته است.

متد مورد استفاده برای اندازه گیری کل زمان خواب همانند متد Angel می باشد. برای ارزیابی اثر این داروها روی امواج مغزی، پس از باز کردن دو سوراخ در نواحی فرونتال (پیشانی) و تمپورال (گیجگاهی)، دو الکتروود نقره‌ای غیر پولاریزه در

خواب، یک ریتم بیولوژیکی و فعال است که تحت تأثیر سیستمهای نوروترانسمیتری سیستم اعصاب مرکزی قرار دارد. در این مطالعه، اثرات سیستم سروتونرژیک بر زمان خواب با استفاده از 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) و ParachloroPhenylalanin (p-CPA) مربوط به دو روش

نوروترانسیمتری موجود در دستگاه عصبی مرکزی (CNS) قرار می‌گیرد(۱). این سیستم‌های نوروترانسیمتری شامل سیستم سروتونورژیک، گاباارژیک، دوپامینورژیک و .. هستند که اثرات آنها را بر روی خواب می‌توان توسط تغییر نوروترانسیمتر مربوط به هر سیستم با استفاده از کاربردهای آگونیست و آنتاگونیست آنها به دنبال آن تحریک یا مهار مدار عصبی مدارهای عصبی ارزیابی قرار دارد(۲).

سیستم گاباارژیک، یک سیستم مهاری در CNS است. مطالعات الکتروفیزیولوژی و بیوشیمی نشان می‌دهند که بنزودیازپین‌ها و از جمله داروی معروف دیازپام بطور موثر فعالیت‌های الکتروفیزیولوژی و بیوشیمی گابا را افزایش می‌دهد(۳).

نورونهای سروتونورژیک در هسته‌های رافه (Raphe Nucleus) مستقر در ساقه‌های مغز، رشته‌های خود را به سمت قشر مغز، سیستم لیمبیک (بویژه آمیگدال و هیپوکامپ) و نخاع ارسال می‌دارند و میانجی‌شیمیایی سروتونین آزاد می‌کنند(۴). به عبارت ساده‌تری یکی از میانجی‌های شیمیایی که بیشترین نقش در خواب و بیداری القا می‌کند سروتونین است که در این هسته‌ها و انتهای رشته‌های سروتونورژیک آزاد می‌شود. از طرفی دلایلی وجود دارد که داروی 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) و نیز ParachloroPhenylalanin(p-CPA) با اثر بر این هسته‌ها و تغییر در سنتز این ماده شیمیایی موجب تغییراتی در خواب و بیداری می‌شوند. گزارشات حاصله نشان داده است که 5-HTP میزان کل خواب را افزایش داده (۵) در صورتیکه p-CPA اثرات متفاوتی از خود بروز می‌دهد(۶). از طرف دیگر مکانیسم‌هایی که مشخص نماید این تغییرات در خواب همانند اثر بیهوش‌کننده‌ها بوده و یا از طریق دیگر اعمال می‌نماید، گزارش نشده است. همچنین ارتباط خواب و تغییرات امواج مغزی ناشی از تجویز این داروها نیز موضوعاتی است که تحقیقات بیشتری را برای ارزیابی این داروها می‌طلبد؛ لذا در این تحقیق ارزیابی اثر هر کدام از دو داروی P-CPA و 5-HTP به دو روش القا (همراه با تجویز تیوپنتال، یک ماده بیهوشی) و غیر القا بر روی زمان خواب و مقایسه اثر آنها با تغییراتی که بر روی امواج مغزی بدست می‌آید، مورد نظر بوده است.

نواحی فوق تثبیت و توسط رابط‌هایی به فیزیوگراف و کامپیوتر جهت آنالیز امواج، وصل نمودیم. تزریق داخل بطنی داروها، به کمک دستگاه استرئوتاکس و کار گذاشتن کانول در بطن انجام گرفت.

نتایج حاصله نشان داد که دیازپام با دوز ۲/۵ mg/Kg، موجب افزایش زمان خواب نسبت به حالت کنترل در دو حالت القایی و غیر القایی می‌شود ( $P < 0.01$ ). 5-HTP با دوزهای ۴۵ و ۱۵ mg/Kg بطور وابسته به دوز زمان خواب را افزایش می‌دهد ( $P < 0.05$ ). داروی p-CPA با دوزهای ۳۰۰، ۱۵۰، ۷۵ mg/Kg اثرات دوگانه بر زمان خواب اعمال می‌کنند، دوز ۱۵۰ mg/Kg زمان خواب را افزایش و دوز ۳۰۰ mg/kg این زمان را کاهش می‌دهد ( $p < 0.05$ ). اثر تداخلی این داروها با دوز ۴۵ (5-HTP) و 300mg/kg (p-CPA) شبیه کنترل بوده ضمن اینکه 5-HTP توانسته اثر p-CPA را برگرداند. تزریق داخل بطنی 5-HTP در دوزهای ۱۵۰ mg/kg و ۴۵۰ mg/kg بطور وابسته به دوز، فرکانس امواج دلتا را بالا برده و بطور معنی‌داری فرکانس امواج تتا و آلفا را کاهش داده است. p-CPA در دوز ۲۵۰ mg/kg بطور معنی‌داری فرکانس امواج دلتا را کاهش و فرکانس سایر امواج را افزایش داده است؛ در حالیکه دوز ۵۰۰ mg/kg بر عکس دوز ۲۵۰ mg/kg می‌باشد. همچنین در بررسی تداخل این دو دارو، 5-HTP توانسته بطور قابل توجهی اثر p-CPA را برگرداند.

اثرات دو داروی فوق بر زمان امواج مغزی احتمالاً از طریق افزایش سنتز سروتونین در نورونهای پیش سیناپسی می‌باشد. اگر چه تداخل آنها با سایر سیستم‌های نوروترانسیمتری را نیز باید در نظر داشت.

## مقدمه

خواب یک پروسه عصبی ریتمیک و فعال است که توسط نواحی پراکنده‌ای در ساقه مغز که در ارتباط با قشر مغز عمل می‌کنند، حفظ و کنترل می‌شود. بر اساس مطالعات انجام شده در پستانداران دو حالت مشخص از خواب وجود دارد که شامل خواب با امواج آهسته یا (NREM=Non Rapid Eye Movement) و خواب با حرکات سریع چشم یا خواب فعال (REM=Rapid Eye Movement) می‌باشد.

هر کدام از این حالات بطور متفاوت تحت تأثیر سیستم‌های

## روش و مواد

۱- روش رفتاری (Sleeping Time)

### الف داروها:

۱- دیازپام هیدروکلرید (Diazepam Hcl)

۲- 5-HTP (۵-هیدروکسی تریپتوفان)

۳- p-CPA (پاراکلروفنیل آلانین)

۴- تیوپنتال سدیم (Nesdonal)

تمامی موارد فوق از شرکت سیگما تهیه شده‌اند. دیازپام و تیوپنتال سدیم در آب مقطر و p-CPA و 5-HTP در سرم فیزیولوژی حل گردیدند.

### ب- روش تحقیق

در این روش اثر داروهای مذکور برای زمان خواب به روش القا همراه با ماده بیهوش کننده تیوپنتال سدیم (50mg/kg) مورد ارزیابی قرار گرفت و در روش القا بدون بیهوش کردن حیوان، اثر دارو مستقیماً بر روی کل زمان خواب ارزشیابی شد.

حیوانات مورد آزمایش، راتهای نر با وزن ۱۹۰-۲۳۰ گرم بودند که برای هر دارو و در هر روش ۵ عدد بطور تصادفی از بین تعدادی انتخاب گردیدند. ابتدا حیوان در داخل قفسه مخصوص که روی آن با سیمهای نرم و نازک پوشیده شده بود، قرار داده شدند و این قفسه را بر روی دو قفسه لاستیکی پر شده از آب که توسط رابط بهم راه داشته و از یک طرف به ترانسدیوسر ارتباط دارد گذاشته شدند. ترانسدیوسر از طرف دیگر به دستگاه فیزیوگراف ارتباط دارد. قبل از شروع آزمایش برای آشنایی حیوان با محیط و برطرف شدن ترس و اضطرابش مدت حدود نیم ساعت در داخل قفسه نگهداری گردید. بعد از این مدت داروی بیهوش کننده تیوپنتال سدیم را به صورت i-p (داخل صفاتی) تزریق کرده و پس از ۳ دقیقه که حیوان کاملاً بیهوش شد، داروی مورد نظر تزریق و دستگاه فیزیوگراف روشن شد. عملکرد این سیستم طوری است که هر نوع حرکتی از طرف حیوان از طریق کیسه‌های لاستیکی به ترانسدیوسر و از آنجا به دستکها فیزیوگراف انتقال پیدا می‌کند. در مدتی که حیوان خواب باشد، خط مستقیمی توسط قلم بر روی کاغذ میلی متری رسم می‌گردد (۷) و پایان خواب حیوان بصورت حرکات کلی بدن بطور متوالی و در فواصل زمانی کوتاه و مخصوصاً حرکت افقی چرخشی سر و صورت

قابل مشاهده است (نمودار ۲). لازم به یادآوری است که در تمام مدت آزمایش شرایط محیطی شامل نور، دما و ... ثابت نگه داشته شد. در روش غیر القاء قبل از شروع آزمایش حیوانات به مدت ۲۰ دقیقه داخل قفس می‌مانند و پس از سازش (adaptation) حیوان با شرایط آزمایشگاه داروی مورد نظر به صورت i.p تزریق و به مدت یکساعت دستگاه فیزیوگراف را روشن نموده و بیشترین مدت زمانی که حیوان آرام بوده و قلم حرکتی نداشته است را بر روی کاغذ ترسیم نموده و برای محاسبه منظور می‌شود.

### ۲- روش الکتروفیزیولوژیکی

روش تحقیق مورد استفاده در مقالات قبلی توضیح داده شده است (۸) و در اینجا به این روش بطور مختصر اشاره می‌شود. ابتدا حیوانات آزمایشگاهی با داروی بیهوشی یورتان با دوز ۱/۵ mg/kg می‌شوند، سپس یک برش در پوست سر ایجاد کرده و با تیغ بیستوری ضریع استخوان را برداشته و سطح مجسمه بوسیله پنبه تمیز و با آب اکسیژنه پاک و ضد عفونی می‌شود و بوسیله مته دستی سوراخهایی در Parietal (به ابعاد La=1.3 mm Ap=-3.5, Dv=2) و frontal (ابعاد La=3.8, Dv=2, Ap=+0.9mm) برای جایگزینی الکترودها منطبق بر قشر حسی - حرکت مغزی ایجاد می‌شود. برای تزریق دارو به داخل بطن‌های مغزی (ICV) نیاز به سوراخ سومی می‌باشد که بوسیله استرئوتاکسیک به ابعاد (Dv=3.8, La=1.4, Ap = -0.8mm) ایجاد می‌گردد. برای تزریق داخل بطنی لازم به قرار دادن کانول هدایت کننده‌ای است که در جایگاه مربوطه به وسیله سیمان دندانپزشکی تثبیت می‌گردد. پس از جراحی حیوان و ثابت کردن آن بر روی دستگاه، دو الکتروود نقره‌ای با پوشش مخصوص (Non-polarized) در سوراخهای ایجاد شده جایگزین می‌شود و توسط سیم رابط به دستگاه فیزیوگراف و سپس به کامپیوتر برای آنالیز امواج مغزی وصل می‌گردد.

### یافته‌ها

#### ۱- روش رفتاری (Sleeping time)

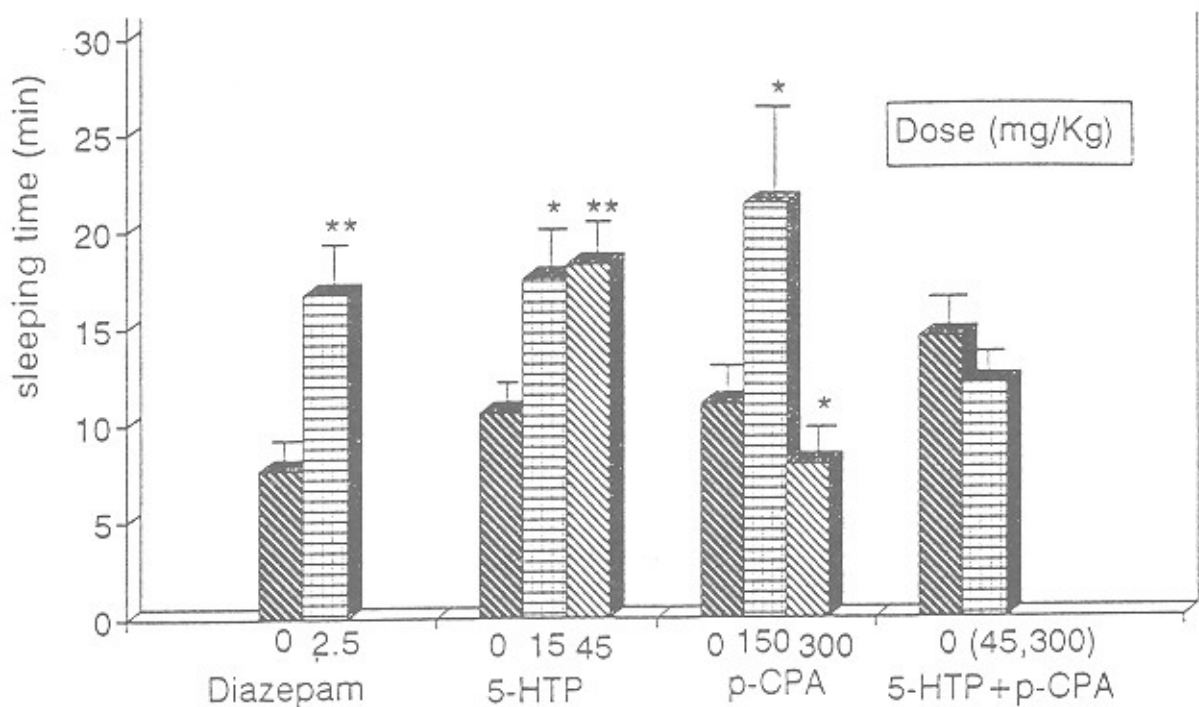
با تزریق دیازپام با دوز ۲/۵ mg/kg به صورت i-p حالت سستی و بی حالی و عدم تحرک در تمام حیوانات ایجاد شد و زمان خواب به مقدار قابل مقایسه‌ای توسط این دارو افزایش

پیدا کرد ( $p < 0.01$  گراف ۱). همچنین میزان عمق بیهوشی توسط تیوپنتال با این دوز از دارو (روش القایی) با  $p < 0.05$  افزایش معنی‌داری پیدا نمود (جدول ۱ و نمودار ۲). تزریق داخلی صفاتی 5-HTP با دوزهای ۴۵ و ۱۵۰ (۹ و ۱۰) بطور وابسته به دوز، زمان خواب را افزایش داد ( $P < 0.05$  و  $P < 0.1$  نمودار ۱)؛ همچنین تجویز این دارو با دوز ۱۵ میلی‌گرم بر حسب کیلوگرم وزن بدن جانور همراه با تیوپنتال موجب افزایش زمان بیهوشی شد که بیانگر تقویت اثر تیوپنتال توسط داروی 5-HTP می‌باشد ( $P < 0.05$  جدول ۱). بر خلاف داروی 5-HTP تجویز داخل صفاقی داروی p-CPA در دوزهای ۱۵۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر حسب کیلوگرم اثرات دوگانه‌ای را بر زمان خواب نشان داد، بطوریکه دوز ۳۰۰ mg/kg زمان خواب را بطور معنی‌داری کاهش داد ( $P < 0.05$ ) نمودار ۱. در صورتیکه اثر این دو دارو در دوز ۱۵۰ mg/kg همانند اثرات 5-HTP بود. همچنین این دارو با دوز ۱۵۰ mg/kg، عمق بیهوشی توسط تیوپنتال را افزایش داد (جدول ۱). نتایج اثر تداخلی (5-HTP(45mg/kg) و

## ۲- روش الکتروفیزیولوژیکی

تجویز داخلی بطن داروی 5-HTP با دوز 150mg/kg و 450mg/kg بطور برجسته فرکانس امواج دلتا را افزایش داد و ضمن افزایش توان کلی مغز، فراوانی امواج تتا و بتا را کاهش داده و توانسته عمق بیهوشی را افزایش دهد (نمودار ۳)، در صورتیکه تزریق داخل بطنی داروی P-CPA در دوز ۲۵۰mg/kg فرکانس سایر امواج مغزی را افزایش داد، ضمن اینکه توان امواج مغزی کاهش پیدا نمود (نمودار ۴). این دارو در دوز ۵۰۰ mg/kg ضمن افزایش فرکانس امواج دلتا و توان کلی مغز، باعث کاهش فرکانس سایر امواج مغز گردید. در بررسی تداخل دو دارو، 5-HTP نتوانست اثر P-CPA را برگرداند (نمودار ۴).

پیدا کرد ( $p < 0.01$  گراف ۱). همچنین میزان عمق بیهوشی توسط تیوپنتال با این دوز از دارو (روش القایی) با  $p < 0.05$  افزایش معنی‌داری پیدا نمود (جدول ۱ و نمودار ۲). تزریق داخلی صفاتی 5-HTP با دوزهای ۴۵ و ۱۵۰ (۹ و ۱۰) بطور وابسته به دوز، زمان خواب را افزایش داد ( $P < 0.05$  و  $P < 0.1$  نمودار ۱)؛ همچنین تجویز این دارو با دوز ۱۵ میلی‌گرم بر حسب کیلوگرم وزن بدن جانور همراه با تیوپنتال موجب افزایش زمان بیهوشی شد که بیانگر تقویت اثر تیوپنتال توسط داروی 5-HTP می‌باشد ( $P < 0.05$  جدول ۱). بر خلاف داروی 5-HTP تجویز داخل صفاقی داروی p-CPA در دوزهای ۱۵۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر حسب کیلوگرم اثرات دوگانه‌ای را بر زمان خواب نشان داد، بطوریکه دوز ۳۰۰ mg/kg زمان خواب را بطور معنی‌داری کاهش داد ( $P < 0.05$ ) نمودار ۱. در صورتیکه اثر این دو دارو در دوز ۱۵۰ mg/kg همانند اثرات 5-HTP بود. همچنین این دارو با دوز ۱۵۰ mg/kg، عمق بیهوشی توسط تیوپنتال را افزایش داد (جدول ۱). نتایج اثر تداخلی (5-HTP(45mg/kg) و



گراف (۱): مقایسه تزریق ip) 5-HTP, p-CPA با دیازپام بر مدت زمان

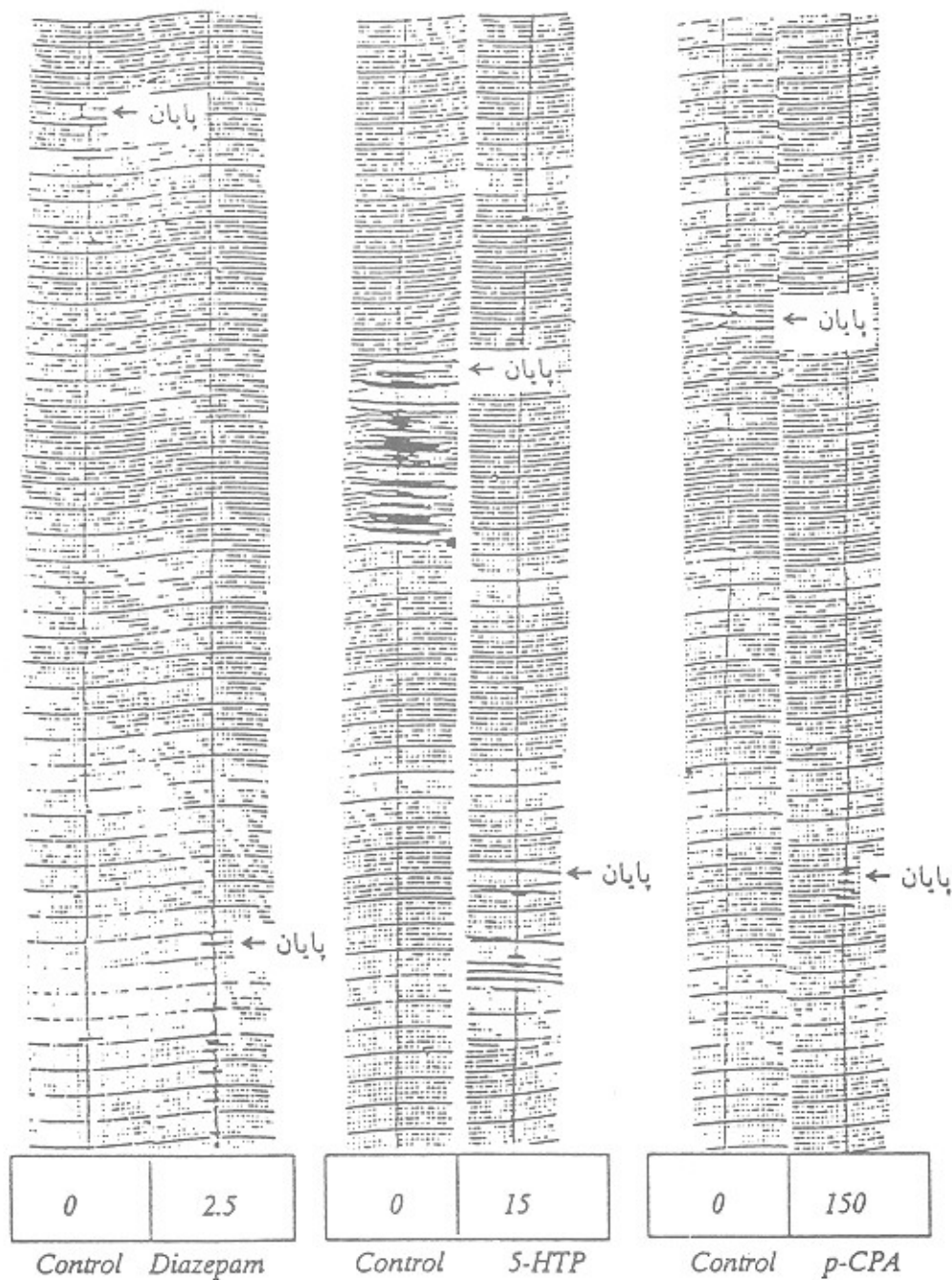
خواب رات (Sleeping time) و بررسی اثر تداخلی این آگونیست - آنتاگونیست در رات به روش غیر القایی.

N=5 \*P<0.05 \*\*P<0.01

## بحث

دiazepam با اثر بر گیرنده‌های اختصاصی غشاء سلول عصبی (GABA) و تقویت اثر مهاري گاما آمینوبوتیریک در دو ناحیه غشاء پیش سیناپسی، اثر مهاري خود را اعمال می‌کند (۹) و از طریق تحریک این گیرنده‌ها در سیستم مشبک صاعد و تقویت اثر مهاري آنها و در نتیجه مسدود شدن تحریک قشر مغز و سیستم لیمبیک موجب خواب می‌گردد (۱۲).

دiazepam از دسته داروهای تضعیف کننده سیستم عصبی مرکزی بوده و بسته به مقدار آن حالاتی از قبیل تسکین خفیف تا خواب و اغما ایجاد می‌کند (۱۱). در این تحقیق داروهای مذکور همراه با تظاهرات رفتاری انجام شده در مقدمه، زمان خواب را به مقدار قابل توجه افزایش دادند (جدول و نمودار ۱). بر اساس مطالعات الکتروفیزیولوژی در سالهای اخیر،

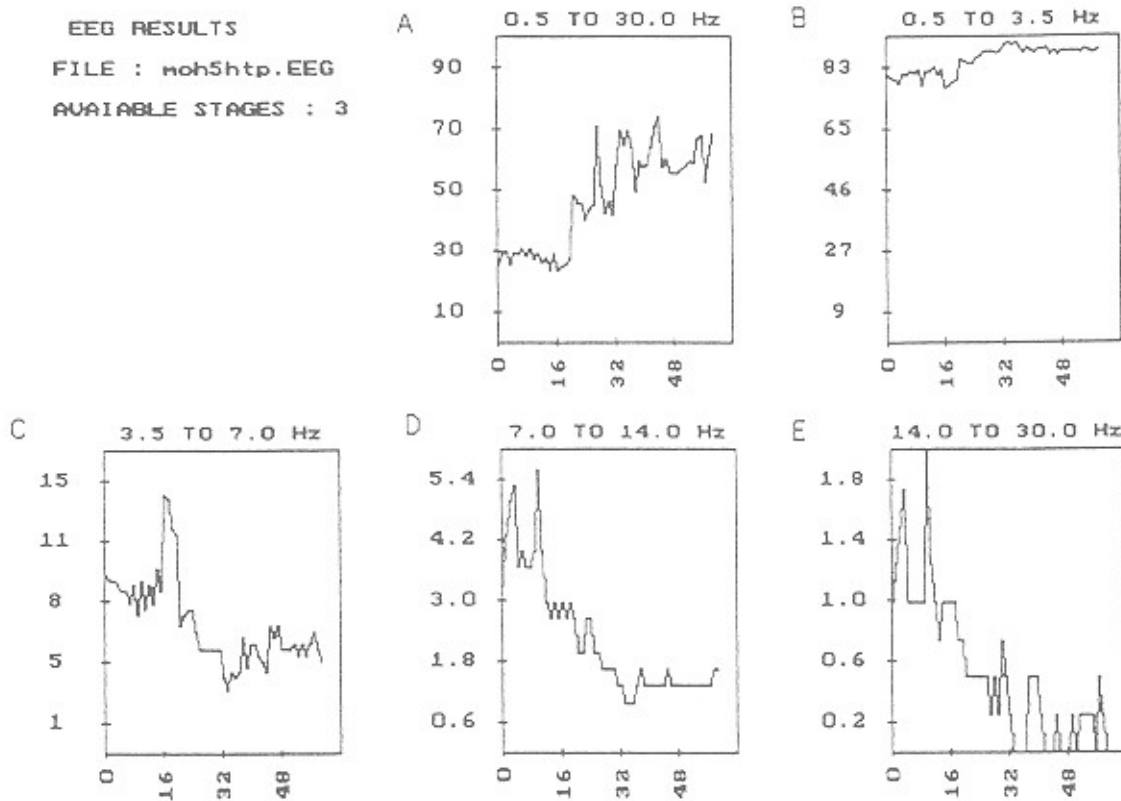


گراف (۲): اثر داروی p-CPA, 5-HTP بر روی زمان خواب و مقایسه با diazepam. ثبت مستقیم توسط دستگاه فیزیوگراف در رات (روش الثانی)

کلیه داروها مزبور در دوزهای یکبار رفته زمان خواب را افزایش داده‌اند.

نرونی مغز در موش صحرایی شده است (۱۴). این اثرات ضد و نقیض 5-HTP بر زمان خواب احتمالاً مربوط به متدهای کاربردی و مکانیزمهای مختلفی است که این دارو بر روی سیستم اعصاب مرکزی اعمال می‌کند. در این تحقیق 5-HTP قادر است بطور وابسته به دوز، زمان کلی خواب را افزایش دهد (جدول ۱) و بر نوع خواب کلی S.W.Sleep اثر افزایش دهنده معنی‌داری داشته باشد که بیانگر افزایش عمق بیهوشی در موش صحرایی و افزایش خواب سنگین (NREM) در این حیوان آزمایشگاهی می‌باشد. از طرفی با تزریق 5-HTP در داخل ناحیه هسته‌های رافه در ساقه مغز که در آن جسم سلولی

مطالعه انجام شده روی هسته رافه ساقه مغز نشان داده است که سروتونین ظاهراً یکی از نوروترانسمیترهای مهم در خواب می‌باشد، در صورتیکه کاتکول آمینها را مسئول بیماری می‌دانند. بر خلاف داروهای مربوط به سیستم گابارژیک، اثرات داروی 5-HTP با تحریک امواج مغزی و ایجاد امواج ناهمزمانی موجب افزایش فعالیت‌های حرکتی در گربه‌ها شده که احتمالاً این اثرات را از طریق تغییر در غلظت میانجی‌های عصبی غیر سروتونین بوجود آورده است (۱۳). در صورتیکه دیگران اشاره کرده‌اند که این ترکیب دارویی با کاهش پاسخ‌های تحریک شده قشر مغز و ایجاد امواج همزمانی موجب کاهش فعالیت‌های

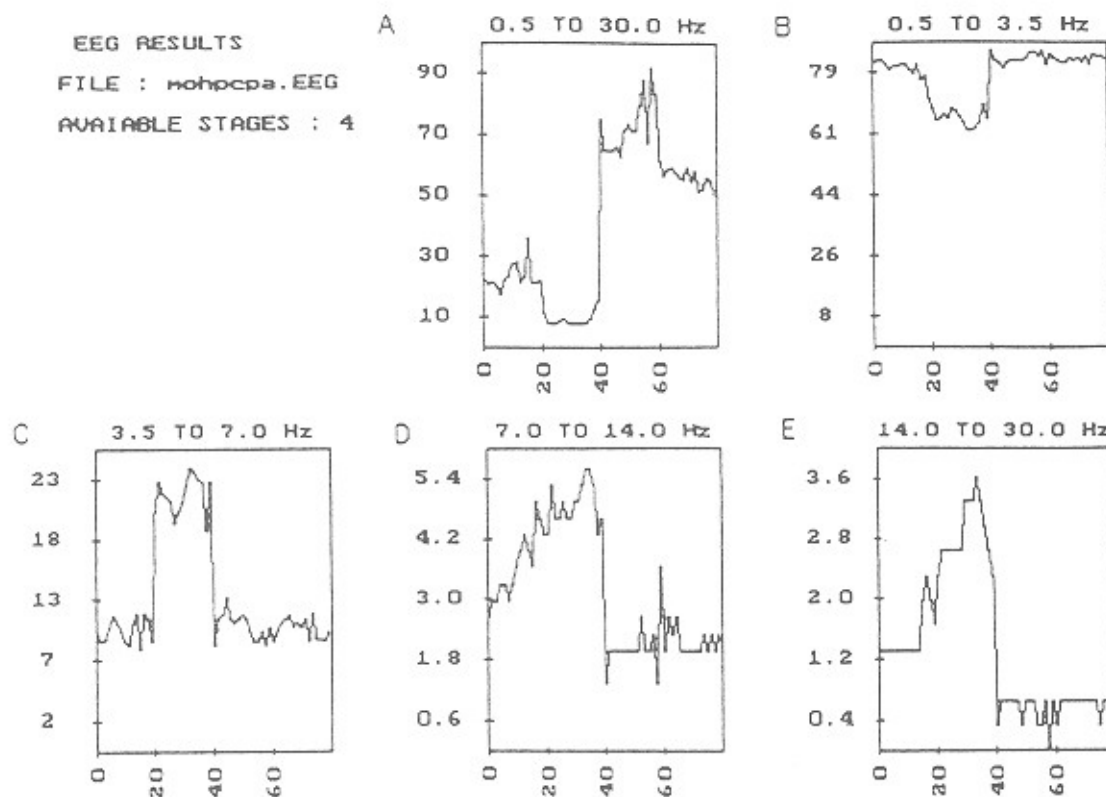


نمودار (۱): اثر تزریق (icv) 5-HTP با دوزهای ۴۵۰ و ۱۵۰  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (۲۰ دقیقه اول کنترل، ۲۰ دقیقه دوم دوز ۱۵۰ میکروگرم و ۲۰ دقیقه سوم ۴۵۰ میکروگرم) را نشان می‌دهد.

A: توان مطلق E, D, C, B: توان نسبی باندهای چهارگانه امواج مغزی هستند. 5-HTP بطور وابسته به دوز ضمن افزایش فرکانس موج دلتا، فرکانس امواج تتا و آلفا را کاهش داده است که بیانگر افزایش عمق بیهوشی توسط این دارو می‌باشد.

خواب است که ترکیبات سروتونرژیک آن خواب فاز یک (یک مرحله) و ترکیبات غیر سروتونرژیک آن خواب تونیک ایجاد می‌کند؛ مهار این ترکیبات برای فقدان خواب ضروری است (۱۶) و دوز پائین p-CPA احتمالاً قادر به مهار ترکیبات غیر سروتونرژیک نمی‌باشد، لذا زمان خواب را افزایش می‌دهد (۱۷). در آزمایش اثر تداخلی تزریق دوزهای بالا p-CPA و 5-HTP مشاهده شد که 5-HTP قادر است اثر کاهش دهندگی p-CPA را بر روی زمان خواب بطور قابل ملاحظه‌ای برگرداند.

سروتونرژیک وجود دارد، خواب آهسته (SWS) را افزایش می‌دهد (۱۳). همچنین تزریق داخلی بطنی 5-HTP در گربه بیدار، تولید آهسته خواب می‌کند و تخریب هسته رافه این خواب را کاهش می‌دهد (۱۵). در این تحقیق تزریق داخلی بطنی 5-HTP قادر است توان مطلق مغز و فرکانس امواج دلتا را افزایش دهد. بنابراین 5-HTP ضمن افزایش مقدار خواب REM و NERM، خواب NERM را بیشتر افزایش می‌دهد. از طرفی هسته رافه پشتی (nRD) یک مرکز مهم برای



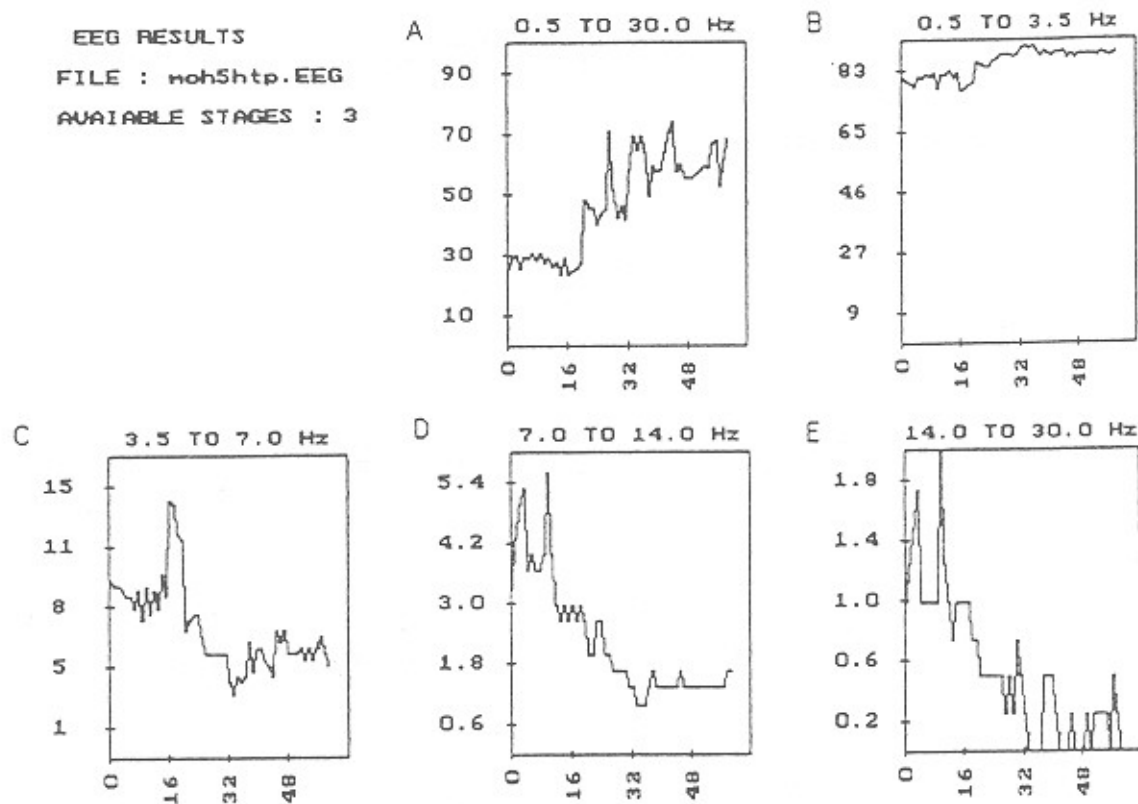
نمودار (۲): اثر تزریق p-CPA (icv) با دوزهای ۵۰۰ و ۲۵۰ (۲۰ دقیقه اول کنترل، ۲۰ دقیقه دوم دوز ۲۵۰ میکروگرم و ۲۰ دقیقه سوم دوز ۵۰۰ میکروگرم) و ۲۰ دقیقه آخر، اثر تزریق 5-HTP با دوز ۴۵۰  $\mu\text{g}/\text{kg}$  به فاصله ۵ دقیقه پس از تزریق p-CPA با دوز ۵۰۰  $\mu\text{g}/\text{kg}$  را نشان می‌دهد.

A: توان مطلق B, C, D, E: توانهای نسبی باندهای چهارگانه امواج مغزی هستند. دوز پائین p-CPA، ضمن کاهش فرکانس موج دلتا، فرکانس امواج تتا و آلفا را افزایش داده است که بیانگر کاهش عمق بیهوشی است. دوز بالای p-CPA با افزایش فراوانی موج دلتا، عمق بیهوشی را زیاد کرده است و نتایج اثر تداخلی قابل اهمیت گزارش نشده است.

فرکانس (موج دلتا) بیانگر افزایش عمق بیهوشی و القا ایجاد خواب سنگین (NREM) می‌باشد، احتمالاً می‌توان چنین استنباط کرد که داروی 5-HTP بر روی امواج مغزی دارد و در بررسی نتایج اثر تداخل این دو دارو نیز 5-HTP روی p-CPA اثر برگشت پذیر نداشته است، که این موضوع در آزمایشات رفتاری تأیید نمی‌شود و احتمالاً با مکانیزم‌های متفاوت، این داروها اثرات خود را القا می‌کنند، که برای روشن شدن اثر دقیق آن احتیاج به تحقیق بیشتری دارد.

در بررسی نتایج الکتروفیزیولوژی مشاهده شد که 5-HTP بطور وابسته به دوز، فرکانس امواج دلتا را افزایش و ضمن افزایش توان کلی مغز، فراوانی امواج تتا، آلفا و بتا را نیز بطور برجسته کاهش داده که احتمالاً عمق بیهوشی افزایش یافته است. در صورتیکه p-CPA در دوز پائین فرکانس امواج دلتا و نیز توان کلی مغز را کاهش و در دوز بالا برعکس عمل کرده است و در مورد اثر تداخلی نیز تفاوت معنی داری در اثر 5-HTP روی p-CPA مشاهده نشده است و 5-HTP نتوانسته است فراوانی امواج را تغییر دهد.

بطور خلاصه با توجه به اینکه افزایش امواج کم



نمودار (۳): اثر تزریق (icv) 5-HPT با دوزهای  $450 \mu\text{g/kg}$  و  $150$  (۲۰ دقیقه اول کنترل، ۲۰ دقیقه دوم دوز  $150$  میکروگرم و ۲۰ دقیقه سوم  $450$  میکروگرم) را نشان می‌دهد.

A: توان مطلق، B، C، D، E: توان نسبی باندهای چهارگانه امواج مغزی هستند. 5-HTP بطور وابسته به دوز ضمن افزایش فرکانس موج دلتا، فرکانس امواج تتا و آلفا را کاهش داده است که بیانگر افزایش عمق بیهوشی توسط این دارو می‌باشد.



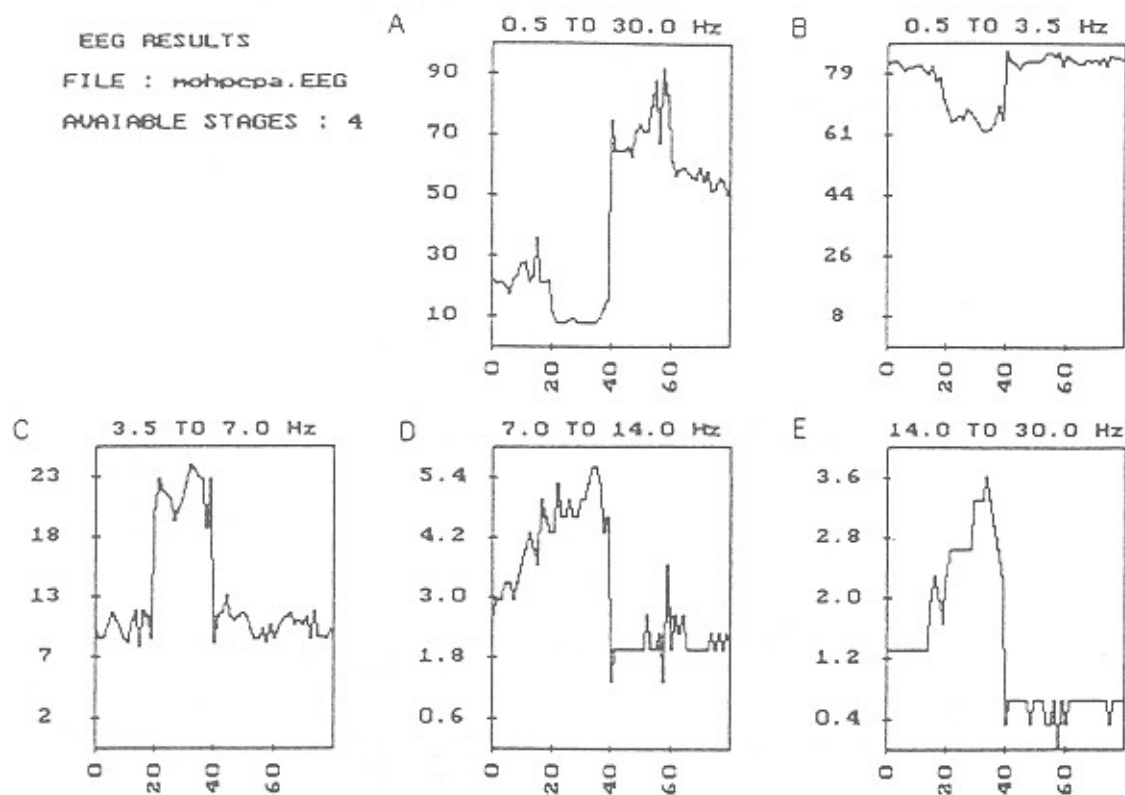
جدول ۱: اثر داروهای در p-CPA, 5-HTP بر روی زمان کل خواب بطور (sleeping Time) رات القایی.

نام دارو	دوز (mg/kg)	IP d ± Sd (متوسط زمان خواب)
5-HTP	۱۵	+۳۴/۶ ± ۲۲/۶۷ <sup>⊕</sup>
c-CPA	۱۵۰	+۵۸ ± ۲۳/۳ <sup>⊕</sup>
Diazepam	۲/۵	+۱۶۵/۸ ± ۴۵/۲ <sup>⊕</sup>

d ± Sd = خطای استاندارد + میانگین کل زمان خواب به دقیقه

⊕⊕⊕P < 0.01    ⊕P < 0.05

در این جدول مشخص شده است که دوز پائین p-CPA به طور متضاد با 5-HTP عمل نکرده است. در حالیکه در روش القایی (گراف ۱) مشاهده شد که دوز بالای p-CPA بطور متضاد با آنتاگونیست 5-HTP عمل کرده است.



نمودار (۴): اثر تزریق p-CPA (icv) با دوزهای ۵۰۰ و ۲۵۰ (۲۰ دقیقه اول کنترل، ۲۰ دقیقه دوم دوز ۲۵۰ میکروگرم و ۲۰ دقیقه سوم دوز ۵۰۰ میکروگرم) و ۲۰ دقیقه آخر، اثر تزریق 5-HTP با دوز ۴۵۰ به فاصله ۵ دقیقه پس از تزریق p-CPA با دوز ۵۰۰ را نشان می دهد.

A: توان مطلق B, C, D, E: توانهای نسبی باندهای چهارگانه امواج مغزی هستند. دوز پائین p-CPA، ضمن کاهش فرکانس موج دلتا، فرکانس امواج تتا و آلفا را افزایش داده است که بیانگر کاهش عمق بیهوشی است. دوز بالای p-CPA با افزایش فراوانی موج دلتا، عمق بیهوشی را زیاد کرده است و نتایج اثر تداخلی قابل اهمیت گزارش نشده است.

## منابع

- 1- Kandel ER. Principle of neuro-science. Second ed London 1991:50-52.
- 2- Kruk Z. Neuro-transmitters and drugs. Third ed London 1992:780-793, 86-100
- 3- Green SA. Quantitative electroencephalography for measurment of central nervous system responses to diazepam and benzodiazepine antagonist, numaxenil, in iso urane anesthetized dogs. *J Vet phannarel thera* 1992;15(3):259-66.
- 4- Guyton A. Basic neuroscience: Anatomy & Physiology. Max Int 2nd ed 1991:197-285.
- 5- Touerl M, Sarda N, charib A, Geffard M, Jouvent M. The role of hydroxytryptophan (5-HTP) in the regulation of the sleep-wake cycle in parach lorophenylalanine (p-CPA) pretreated rat: a multiple approach study. *EXP Brain Res* 1991;86:117-124.
- 6- Denoyer M, Sallanon M, Kitahama K, Aubert C, Jouviet M. Reversibility of p-CPA induced insommina by intrahypothalamic microinjection of L-5-HTP. *Neuroscience* 1989;28(1):83-94.
- 7- Angel A. An evaluation of adrenergic system on sleeping time. *J Physiology* 1988;34:45-47.
- 8- حجت‌الله علایی، مهندس حسین کرمانی، مجتبی بنی‌طابا. اثر بعضی از داروهای مربوط به سیستم آدرنژیک بر روی ECOG در رات. پژوهش در علوم پزشکی، سال دوم، شماره ۲: صفحه ۹۷-۱۰۲.
- 9- Wrner P, Koella AF, John SC. The effect of para-chlorophenylalanine on the sleep of cats. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1986;25:481.
- 10- Geller I, BLum K. The effects of 5-HTP para-Chlorophenylalanine (p-CPA) attenuation of "conflict" behavior. *Eropean J Pharmacol* 1970;9:319-324.
- 11- Murjama T. Flumaznial dose not antagonize halotan, thimilal or propofol anesthesia in rats. 1992;69:61-64.
- 12- Gosep R. Basic pharmarcology in medicine. Third ed Newyork 1990:209,212,223,226.
- 13- Okoda F, Saito Y, Fujieda T, Yamashita I. Monoamine changes in the brain of rats injected with 5-Hydroxytryptophan. *Nature* 1972;238:355-356.
- 14- Alaci H, Angloe A. The effect of modulating control noradrenergic systems on cerebral evoked responses in the urethane anesthized rat. *J physiology* 1990;46:72.
- 15- Lipson AH, Earl JW, Wileken B, YU JS, Halloran MO, Cooton R G H. Successful treatment of dihydropteridine reductase deficiency with an interesting effect of 5-Hydroxytryptophan deficiency on slee patterns. *J inherr metab Dis* 1991;14:49-52.
- 16- Li H, Satinoff. Effects of p-chlorophenylalanine on thermoregulation and sleep in rats. *Brain Res* 1992;569:46-50.
- 17- Hans C, Fric L, Glen B, Richard K, Vanderwolf CH. p-CPA induced serotonin depletion. *Behavioural Brain Res* 1995;68:229-237.