

جنبه‌های بیوشیمیکی دپرسیون

دکتر زهره ضرابی * دکتر منوچهر صدیقیان *

هیچگونه اختلافی از نظر غلظت سروتونین و نورآدرنالین‌های قابل نشان دادن نبوده است [۵]. چون در این بیماران دپرسیو فقط غلظت اسید ۵- هیدروکسی اندول - استیک نقصان یافته و هیچگونه کاهش قابل ملاحظه‌ای در غلظت خود آمین مشاهده نشده است. بدین ترتیب این یافته می‌تواند نشان دهنده کاهش میزان تجزیه سروتونین باشد. متابولیت‌های کاته کولامین در این مطالعه مورد تجزیه قرار نگرفته‌اند لذا این تحقیق هیچگونه کمکی به روشن شدن متابولیسم کاته کولامین‌ها در مغز بیماران دپرسیو نمی‌کند. با در نظر گرفتن این حقیقت که هنوز اطلاعات کافی درباره تغییرات مغزی پس از مرگ در دست نیست و نیز این که در اکثر موارد فاصله زمانی زیادی بین مرگ و درآوردن مغز وجود دارد این یافته‌های اتوپسیک را باید با قید احتیاط تلقی کرد.

تجزیه مایع مغزی - نخاعی :

گروه‌های تحقیقاتی متعددی سعی کرده‌اند که با تجزیه متابولیت‌های موجود در مایع مغزی نخاعی اطلاعاتی درباره متابولیسم میانجی‌های مربوطه در مغز بدست آورند. اما بر اساس مطالعاتی که بولات وژیو کوویچ [۷] اخیراً در مورد منشاء اسید ۵- هیدروکسی اندول استیک موجود در مایع مغزی نخاعی انجام داده‌اند باین نتیجه رسیده‌اند که اسید ۵- هیدروکسی اندول استیک موجود در مایع مغزی نخاعی را میتوان بطور عمده به متابولیسم سروتونین در نخاع شوکی نسبت داد. مع هذا شواهد موجود نشان می‌دهند که روندهای متابولیکی که در مغز حادث می‌شوند می‌توانند چند ساعت بعد در مایع مغزی نخاعی قسمت

از ۱۹۵۹ که اورت Everett و تومان Toman [۱۸] برای نخستین بار این نظریه را پیش کشیدند که کاته کولامین‌ها و سروتونین (۵- هیدروکسی تریپتامین) ممکن است نقش مهمی در دپرسیون داشته باشند تحقیقات در مورد جنبه‌های بیوشیمیکی دپرسیون بر روی این مواد متمرکز شده است [۱۲ و ۲۸، ۹]. نقش کاته کولامین‌ها و سروتونین در دپرسیون بطور عمده بر اساس این مشاهدات بوجود آمد که رزپین و متیل دوپا توانستند دپرسیون ایجاد کنند و بعلاوه اثرات ضد دپرسیونی وقفه دهنده‌های منو آمین اکسیداز و مواد سه حلقه‌ای روان افزا نیز در پیدایش این فرضیه دخالت داشتند. در اینجا منظور ما بحث در مورد مکانیسم عمل این داروها نیست زیرا این مکانیسم‌ها به تفصیل در مقالات متعدد مورد بحث قرار گرفته‌اند بلکه در اینجا به چند تحقیق جدید در مورد دپرسیون از جنبه‌های بالینی و بیوشیمیکی این مسأله بخصوص از نظر متابولیسم کاته کولامین‌ها و سروتونین اشاره خواهیم کرد.

تجزیه بافت مغز :

هرگاه امکان داشت بتوان مقداری از بافت بعضی نقاط مغز انسان را بکمک بیوپسی بدست آورد آزمایش این مواد احتمالاً بهترین شواهد را برای تأیید دو نظریه بالا بدست می‌داد اما از نظر اخلاقی بعلت آسیب غیر قابل جبرانی که در مطالعات بیوپسیک به مغز وارد خواهد شد این طرز کار به هیچ ترتیبی عملی نیست. بنابراین اجباراً به تجزیه بافت مغزی که در اتوپسی بدست می‌آید اکتفا شده است. در مغز بیماران دپرسیو که فوت کرده‌اند غلظت‌های کمتری از اسید ۵- هیدروکسی اندول - استیک (متابولیت عمده سروتونین) نسبت به افراد طبیعی یافت شده است در صورتی که

دپرسیو غیر تأخیری است [۲۶] و این افراد اخیر از این نظر اختلاف قابل ملاحظه‌ای با افراد کنترل ندارند. از این یافته‌ها پراگ و کورف [۲۶] بطور صحیحی نتیجه‌گیری کردند که بیش از همه فعالیت حرکتی است که در متابولیسم دوپامین انعکاس می‌یابد (نه یک فعالیت نورولوژیکی اختصاصی) بخصوص که کاهش غلظت اسید هومووانیلیک نیز یکی از صفات بیماری پارکینسون است [۲۴]. موضوعی که از این نظر مهم است نتایج تحقیقات جدید در مورد غلظت متوکسی - هیدروکسی فنیل گلیکول در مایع مغزی نخاعی است که مودرکی در مورد سنتز و متابولیسم Turnover نور-آدرنالین بدست می‌دهد. در مطالعه بر روی بیماران مبتلا به حالات مانیاک و دپرسیو بانی و همکارانش [۸] دریافتند که غلظت متوکسی هیدروکسی فنیل گلیکول در مرحله دپرسیو کمتر و در مرحله مانیاک بیشتر از حالت نورمو تیمیک است. از طرف دیگر هنگامی که گروه‌هایی از بیماران دپرسیو، مانیاک و نورمو تیمیک با هم مقایسه شدند چنین اختلافی را در غلظت متوکسی - هیدروکسی فنیل گلیکول مایع مغزی نخاعی نشان ندادند [۸].

ولی باید خاطر نشان کرد که تاکنون اندازه‌گیری متوکسی هیدروکسی فنیل گلیکول فقط در گروه‌های کوچکی از بیماران انجام شده است. بنابراین قبل از هرگونه نتیجه‌گیری نهائی، تحقیقات بیشتری باید در این زمینه انجام شود و بخصوص مسأله رابطه بین متابولیسم مغزی و متابولیت‌هایی که در مایع مغزی نخاعی پیدا میشوند نیز باید بطور دقیقتری مورد تجزیه و تحلیل قرار گیرد.

تجزیه ادراک:

اکنون چندین سال است که توجه دانشمندان بر روی غلظت متوکسی هیدروکسی فنیل گلیکول از نظر تعیین متابولیت‌های کاتبه کولامینی در ادراک متمرکز شده است. از میان تمام متابولیت‌های نورآدرنالین که در ادراک دفع میشوند فقط متوکسی - هیدروکسی فنیل گلیکول است که لااقل بطور مطمئن نشانه سنتز و متابولیسم نورآدرنالین در مغز است [۳۳] اما اخیراً در مورد صحت این موضوع هم تردید بوجود آمده است [۱۰]. با وجود این یافته‌ها باز هم در مورد غلظت متوکسی - هیدروکسی فنیل گلیکول به‌تعمق بیشتری احتیاج است. اگرچه هنوز روشن نشده که دقیقاً چه مقدار متوکسی - هیدروکسی فنیل گلیکول از منشاء مرکزی و چه مقدار آن از مبداء محیطی است:

در بیماران دپرسیو غلظت نورمتادر نالین و متادر نالین ادراک نسبت به افراد طبیعی تغییر نمی‌کنند در حالی که غلظت متوکسی - هیدروکسی فنیل گلیکول بطور مشخص کاهش می‌یابد [۲۳] اما از طرف دیگر در شرایط استرس مقادیر متوکسی - هیدروکسی فنیل گلیکول

کمتری تأثیر بگذارند و برای احتراز از تفسیرهای غلط بایستی این روابط بین متابولیسم مغزی و پیدایش متابولیت‌ها در مایع مغزی نخاعی را بیشتر از گذشته و بطور کاملتر مورد بررسی قرار داد. تجزیه‌های مایع مغزی نخاعی که چند سال قبل انجام شد [۶ و ۱۷] کاهش غلظت اسید ۵- هیدروکسی اندول استیک را در مایع مغزی نخاعی بیماران دپرسیو آشکار ساخت لذا یافته‌های اتوپسی که در بالا ذکر شد با نتایج بدست آمده از تجزیه مایع مغزی نخاعی مطابقت دارد. در مطالعات جدیدتر که ثابت کردند انتقال اسید ۵- هیدروکسی اندول استیک از مایع مغزی نخاعی با استعمال پروبنسید (Probenecid) مهار می‌شود اطلاعاتی در همین زمینه بدست می‌دهد. در این شرایط یعنی متعاقب تجویز پروبنسید غلظت اسید ۵- هیدروکسی اندول استیک در مایع مغزی نخاعی بیماران دپرسیو افزایش یافته [۲۷] و در بیماران مانیاک بطور قابل ملاحظه‌ای کمتر از افراد کنترل طبیعی نشان می‌داد. این موضوع بار دیگر تأیید می‌کنند در بیماران دپرسیو و هم در بیماران مانیاک سروتونین با سرعت کمتری متابولیزه می‌شود. از طرف دیگر معلوم شده است که حتی هنگامی که مرحله دپرسیو بیماری از بین رفته یعنی بیمار بحال طبیعی برگشته است غلظت اسید ۵- هیدروکسی اندول استیک در مایع مغزی نخاعی کم‌تر از افراد طبیعی بوده است [۱۱]. در بیماران که دپرسیون آنها بر اثر درمان با آمی‌تریپتیلین (Amitriptyline) بهبود یافته است غلظت اسید ۵- هیدروکسی اندول استیک نیز زیاد نشده است [۶]. باین ترتیب بنظر نمی‌رسد که هیچ رابطه مستقیمی بین کاهش غلظت اسید ۵- هیدروکسی اندول استیک در مایع مغزی نخاعی و وجود علائم دپرسیون وجود داشته باشد. بخصوص که نقصان مقدار اسید ۵- هیدروکسی اندول استیک در مایع مغزی نخاعی و وجود علائم دپرسیو نیز مشاهده شده است. حال تاچه حد این یافته‌های غالب نشان دهنده یک اختلال شخصیتی خاص یا احتمالاً نوعی عیوب ژنتیکی در بیماران مبتلا به دپرسیون آندورتن باشد باید در مطالعات آینده روشن گردد.

و اما راجع به موضوع متابولیت‌های کاتبه کولامین‌های موجود در مایع مغزی نخاعی بیماران دپرسیو باید خاطر نشان ساخت که در مورد اسید هومووانیلیک (Homovanillic acid) که متابولیت عمده دوپامین است اختلاف غلظت آن در بیماران دپرسیو نسبت به بیماران مبتلا به امراض عصبی و یا افراد طبیعی بسیار مختصر بوده و از نظر آماری ارزش ندارد [۶ و ۱۷]. در موارد دپرسیون تأخیری (retarded) افزایش غلظت اسید هومووانیلیک متعاقب درمان با پروبنسید بطور قابل ملاحظه‌ای کمتر از بیماران

تقریباً تا حدود طبیعی افزایش می‌یابد.

شیلد کراوت [۲۸] گزارش داده است که ارتباط های فوق‌العاده جالبی بین حالت روانی بیماران و میزان دفع ادراری متوکسی- هیدروکسی فنیل گلیکول وجود دارد. باین ترتیب که متعاقب درمان با الکتروشوک و همچنین در جریان بهبود بیماران پس از مصرف مقدار زیاد آمیتامینها ترشح ادراری متوکسی هیدروکسی فنیل گلیکول افزایش می‌یابد. و این امر توأم با بهبود دپرسیون بیمار است. اما چون مقدار متوکسی- هیدروکسی فنیل گلیکول تولید شده تحت تاثیر فعالیت‌های فیزیکی بیماران نیز قرار می‌گیرد بنابراین، این یافته‌ها را هم باید با قید احتیاط تلقی کرد.

نظریه نورآدرنالین بر این مبنی است که در حالات مانیاک مقدار نورآدرنالین در محل‌های گیرنده افزایش می‌یابد. این موضوع که در مرحله تبدیل یعنی در مرحله انتقال از یک فاز دپرسیو به یک فاز مانیاک چه اتفاقاتی حادث می‌شوند اخیراً بطور وسیعی توسط بانی و همکارانش [۸] مورد مطالعه قرار گرفته است.

مطالعه بیماران بطور انفرادی نشان داده است که غلظت ادراری نورآدرنالین در روز قبل از شروع حالت مانیاک افزایش می‌یابد در حالیکه در این زمان هیچگونه تغییری در غلظت دوپامین و متوکسی- هیدروکسی فنیل گلیکول یا اسید ۵- هیدروکسی اندرل استیک در ادرار پیدا نشده است. چون غلظت نورآدرنالین قبل از شروع حالت مانیاک افزایش می‌یابد آشکار است که این افزایش را نمیتوان به افزایش فعالیت حرکتی که توأم با حالت مانیاک است نسبت داد.

در ۱۹۶۹ گرینسین و همکارانش [۱۹] گزارش کردند که در بیماران هیپومانیا، دفع ادراری مقادیر نورآدرنالین و نور- مقادیر نالین در مقایسه با مراحل نورمو تیمیک و دپرسیو، افزایش می‌یابد. این محققین از این یافته‌ها چنین نتیجه گرفته‌اند که افزایش دفع نورآدرنالین و نورمادرنالین ناشی از تشدید فعالیت دستگاه عصبی سمپاتیک محیطی و قسمت مرکزی غده فوق کلیوی است. با در نظر گرفتن این حقیقت که در جریان مرحله انتقالی هیچگونه افزایشی در غلظت متوکسی هیدروکسی فنیل گلیکول یافت نشده [۷] و از طرفی قسمت عمده نورآدرنالین موجود در ادرار هم از نواحی محیطی بدن سرچشمه می‌گیرد، افزایش ادراری نورآدرنالین در روز قبل از شروع مانیاک احتمالاً مربوط به فعال شدن سیستم عصبی سمپاتیک محیطی است. نکته جالب دیگری که در این زمینه بدست آمده یافته‌های مربوط به دفع ادراری آندوزین منوفسفات حلقوی در دپرسیون و مانیاک میباشد. نشان داده‌اند که آندوزین منوفسفات حلقوی ارتباط نزدیکی با متابولیسم نورآدرنالین در سیستم عصبی دارد و از طرفی چون این ماده در تنظیم سایر مکانیسم های مرکزی و محیطی نیز دخالت مینماید

به همین جهت این نوکلیئو تید بطور وسیعی مورد مطالعه قرار گرفته است. دفع ادراری آندوزین منوفسفات حلقوی در بیماران مانیاک به‌جدا کثر و در بیماران دپرسیو به‌جدا قل میرسد [۲۵] در اینجا نیز تفسیر این یافته‌ها بسیار مشکل است.

عوامل محیطی و تجزیه خون:

در سالهای اخیر این سؤال بطور مکرر پیش آمده است که تا چه حد عوامل محیطی میتوانند بر روی متابولیسم سروتونین و نور آدرنالین مغز تاثیر کرده و از این راه احتمالاً باعث شروع مرحله دپرسیو گردند؟ کورزون [۱۶] برائش نتایجی که از تجزیهات بر روی حیوانات بدست آورده چنین پیشنهاد میکند که بعلمت فعال شدن تریپتوفان پیرولاز توسط دستگاه هیپو فیزی - قشر فوق کلیوی مقدار کمتری سروتونین در مغز بیماران دپرسیو ساخته میشود زیرا برائش تشدید فعالیت تریپتوفان - پیرولاز مقدار بیشتری از تریپتوفان به کینورنن (Kynurenine) تجزیه میشود و در نتیجه غلظت تریپتوفان در بدن کاهش می‌یابد. چون آنزیم تریپتوفان - هیدروکسیلاز در مغز تحت تاثیر ضریب ثابت میکائلیس قرار دارد بنابراین سنتر مغزی سروتونین به غلظت تریپتوفان در مغز بستگی پیدا میکند [۲۰]. باین ترتیب کاملاً احتمال دارد که عوامل محیطی که بر روی غلظت تریپتوفان تاثیر میکنند اثر قابل ملاحظه‌ای بر روی متابولیسم سروتونین در مغز داشته باشند. اخیراً تالامونته و همکارانش [۲۹] نشان داده‌اند که مثلاً املاح لیتیموم و وقفه دهنده‌های منو آمین اکسیداز و همچنین درمان با الکتروشوک توسط افزایش تریپتوفان در مغز متابولیسم سروتونین را تشدید میکنند. اما باید تحقیقات بیشتری انجام شود تا معلوم گردد تا چه حد این مکانیسم مسئول فعالیت ضد دپرسیونی وقفه دهنده‌های منو آمین اکسیداز و درمان با الکتروشوک و همچنین مسئول اثر پیشگیری کننده املاح لیتیموم است. تاکنون اختلافی از نظر غلظت تریپتوفان پلاسما در بیماران دپرسیو در مقایسه با افراد کنترل طبیعی پیدا نشده است [۴] اما باید خاطر نشان کرد که غلظت‌های پلاسمائی الزاماً نشانه دقیقی از غلظت تریپتوفان در مغز را بدست نمیدهند [۲۹]. علاوه بر آن تغییرات شبانه روزی غلظت تریپتوفان پلاسما در بیماران دپرسیو مورد بررسی قرار نگرفته است. موضوعی که این بررسی را جالب میسازد مشاهده زیر است: هنگامیکه غلظت تریپتوفان در پلاسما در حالت ناشتا هنگام صبح اندازه گیری شد برخلاف نظر بیرک مایر و لیناور [۴] هیچگونه اختلاف قابل ملاحظه‌ای بین بیماران مبتلا به دپرسیون آندوزن و سایر موارد دپرسیون مشاهده نگردید. اما بعداً که ریتم شبانه روزی غلظت تریپتوفان پلاسما تعیین شد اختلاف قابل ملاحظه‌ای بین بیماران مبتلا به دپرسیون آندوزن از یک طرف و بیماران نوروتیک دپرسیو و اسکیزوفرنی و افراد شاهد طبیعی از طرف

این یافته تصادفاً موفقیت دوپا را در درمان پارکینسونیسم توجیه میکند.

از طرف دیگر این موضوع مورد تردید است که تجویز دوپا بتواند افزایش قابل ملاحظه‌ای در غلظت نور آدرنالین فعال در مغز ایجاد کند. آزمایشات بالینی و تجربی زیادی لازم است تا بتوان یک درک کامل از روند تبدیل دوپامین به نور آدرنالین در مغز بدست آورد. میتوان تصور کرد که فعال شدن آنزیم‌های مسئول بیوسنتز نور آدرنالین یعنی مشابه آنچه در حالات استرس حادث میشود [۳۰ و ۲۲] ممکن است یکی از علل عمده اثر ضد دپرسیونی باشد که روش‌های جدید درمان بر اساس جلو گیری از خواب اعمال میکند. از بررسی‌هایی که تا کنون با دوپا انجام شده میتوان نتیجه گرفت که کمبود دوپامین در مغز میتواند عملاً بعنوان علت دپرسیون کنار گذاشته شود زیرا اگر دپرسیون واقعاً ناشی از فقدان دوپامین بود در اینجا نیز مانند پارکینسونیسم، درمان با دوپا تأثیر زیادی داشت. بنابراین ارجح است که فرضیه کلی کاته کولامینی را به نفع فرضیه محدودتر نور آدرنالینی کنار بگذاریم اما باید در نظر داشت که باید با تجربیات جدید در آینده این فرضیه اخیر نیز تأیید و یا رد شود.

« خلاصه »

۱- مقدار اسید ۵- هیدروکسی اندول استیک اسید موجود در دستگاه عصبی بیماران دپرسیو و مانیاک کمتر از افراد شاهد طبیعی است یعنی این قبیل بیماران از کمبود عملی ۵- هیدروکسی تریپتامین رنج میبرند اگرچه این کمبود بر طبق یافته‌هایی که در تحقیقات اولیه بدست آمده بود مستقل از مرحله‌ای است که بیمار از نظر روحی در آن قرار دارد. هنوز روشن نشده که کمبود متابولیسیم ۵- هیدروکسی تریپتامین در دستگاه عصبی را باید تا چه حدی با وسایل مختلف (درمان فارماکولوژیک و الکتروشوک) تصحیح کرد تا بتوان یک اثر ضد دپرسیونی بدست آورد.

۲- شواهدی یافت شده که در حالات دپرسیون پس از مصرف بیش از حد آمفتامینها سنتز و متابولیسیم کاته کولامینی بطور کلی و سنتز و متابولیسیم نور آدرنالین خصوصاً کاهش می‌یابد. در زمان حال بطور قاطع نمیتوان گفت که Turnover نور آدرنالین از منشاء محیطی است یا مرکزی است، و اینکه تا چه حدودی فعالیت حرکتی بر روی یافته‌های حاصل از حالات دپرسیو و نور-موتیمیک میکند روشن نشده است.

۳- در مرحله مانیاک Turnover کاته کولامین افزایش می‌یابد. این حقیقت که تجویز دوپا قادر به ایجاد مانیاک است نیز وجود رابطه نزدیک بین کاته کولامینها و مانیاک را بیشتر تأیید میکند.

دیگر بدست آمد [۳]. تغییرات موجود در ریتم شبانه روزی تیروزین را آنطوریکه در دپرسیون آندوژن حادث میشود میتوان در مراحل مانیاک و در جریان بهبودی نیز مشاهده کرد. این تغییرات شبانه روزی تحت تأثیر درمان با تیمولپتیک‌های سه حلقه‌ای یا درمان طولانی بالیتیموم قرار نمیگیرند [۱۵]. باین ترتیب بنظر میرسد ارتباطی بین غلظت شبانه روزی تیروزین پلاسما و غلظت اسید ۵- هیدروکسی اندول استیک در مایع مغزی نخاعی وجود داشته باشد که همانطوری که قبلاً ذکر شد مستقل از مرحله دپرسیو است [۱۱].

دلیل اختلاف ریتم شبانه روزی در بیماران مبتلا به دپرسیون آندوژن هنوز روشن نیست اما این امر ممکن است ناشی از فعال شدن آنزیمها تحت کنترل هورمون‌ها در محیط باشد. ولی با در نظر گرفتن این حقیقت که ضریب ثابت میکائیلیس بر روی عمل آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز تأثیر دارد تغییرات موجود در ریتم شبانه روزی تیروزین پلاسما بنظر نمیرسد که هیچگونه اثری بر روی سنتز کاته کولامینها در مغز داشته باشد.

تجویز تریپتوفان و دوپا :

برای تعیین اینکه آیا دپرسیون همراه با کمبود سروتونین یا کاته کولامینها است؟ بررسی‌های بالینی زیادی با پیش‌تازهای این هورمونهای عصبی در بیماران مبتلا به دپرسیون انجام شده است. در این مطالعات معلوم شده که تریپتوفان یعنی پیش‌تاز سروتونین اثر ضد دپرسیونی وقفه دهنده‌های منوآمین اکسیداز را تقویت میکند [۱۳]. و همچنین گزارش شده است هنگامیکه تریپتوفان به تنهایی به بیماران دپرسیو داده میشود با اندازه درمان با الکتروشوک مؤثر است [۱۴]. اما سایر مطالعات نتوانسته‌اند تأیید کنند که که تریپتوفان و درمان با الکتروشوک به یک اندازه تأثیر داشته باشند [۸].

تحقیقات بالینی با ال- دوپا (L-Dopa) که یک پیش‌تاز کاته کولامینی است نیز انجام شده است [۲۱]. نتایجی را که تا کنون از این مطالعات بدست آمده و در آنها ال- دوپا توأم با وقفه دهنده‌های منوآمین اکسیداز و دکربوکسیلاز تجویز شده است، میتوان بصورت زیر خلاصه کرد: حتی در بیماران مبتلا به دپرسیون تأخیری درمان با ال- دوپا فقط در موارد معدودی خوب جواب میدهد.

اگرچه درمان با ال- دوپا در بیماران غالباً با یک اثر فعال کننده همراه است اما معمولاً قادر نیست که آنها را کاملاً سر حال بیاورد. در موارد دپرسیون دوقطبی دوپا ممکن است حالات مانیاکی ایجاد کند. تجربی بر روی حیوانات نشان داده که دوپا، موجب افزایش مشخص دوپامین در مغز میشود [۲] و

زیادی را ایجاد میکند. علل مسئول بعضی از اختلالات متابولیک که وقوع آنها درد پرسیمون فرض شده است نیز کماکان در انتظار تایید تجربی هستند. هنوز اطلاع دقیقی در باره بسیاری از واکنش‌های بیوشیمیک که درد دستگاه عصبی انجام میشوند در دست نیست و همین موضوع نیز بخصوص در مورد تنظیم روندهای دوره‌ای که نقش مهمی در ایجاد درد پرسیمون بازی میکنند صدق میکند. کوشش‌های تحقیقاتی بیشتری باید انجام شوند تا اینکه بتوان فرضیه‌های سروتونینی و نورآدرنالینی را که بنظر معقول می‌آیند تایید و باردار کرد.

۴- درست است که عوامل محیطی از قبیل هورمون‌ها و بعضی سیستم‌های آنزیمی درد پرسیمون تغییر پیدا میکنند اما هیچگونه دلیلی برای رابطه بین این عوامل و درد پرسیمون تاکنون بدست نیامده است.

اگرچه پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای در زمینه تحقیقات بیوشیمیک درد پرسیمون انجام شده و بهمین علت هم تعداد زیادی مسائل مهم مربوط به روش آزمایش روشن شده است اما هنوز یک راه بیوشیمیک قاطع برای درد پرسیمون پیدا نشده است. تفسیر نتایج متناقض تجزیه ادرار و تجزیه مایع مغزی نخاعی کماکان اشکالات

References

- 1- Aschcroft, G.W., et al. Vth World Congr. Psychiat., 189, Mexico, 1971.
- 2- Benkert, O. et al., Neuropharmacology. 9:595, 1970.
- 3- Benkert, O., and Patusek, N., VIIth Int. Congr. Coll. int. neuro-psycho-pharmacol., 172, Prague, 1970.
- 4- Birkmayer, W., and Linauer, W., Arch. P. sychiat. sychiat. Nervenkr. 213 : 377, 1970
- 5- Bourne, H.R., et al., Lancet. 11:805, 1968
- 6- Bowers, M.B., et al., Int. J. Neuropharmacol. 8:255, 1969.
- 7- Bulat, M. and Zivkovic, B., Science. 173:738, 1971
- 8- Bunney, W.E. Jr., et al., Amer. J. Psychiat. 127:872, 1971.
- 9- Buuney, W.E., Jr., and Davis, J M., Arch Gen. Psychiat 13:483, 1965.
- 10- Chase, T.N., et al., J. Neurochem. 18:135, 1971.
- 11- Coppem, A., et al., Arch. Gen. Psychiat. 24:85, 1971.
- 12- Coppen, A., et al., Pharmacopsychiat. Neuro - Psychopharmacol., 3:36, 1970.
- 13- Coppen, A., et al., Lancet. i. 79, 1963.
- 14- Coppen, A., et al., Lancet. ii, 1178, 1967.
- 15- Crombach, G., et al., Vth world Congress Psychiat. 312, Mexico, 1971.
- 16- Curzon, G., Pharmacopsychiat. Neuro-Psychopharmacol. 2:234, 1969.
- 17- Dencker, S.J., et al., J. Neurochem. 13: 1545, 1966.
- 18- Everett, G.M., and Toman, J.E.P., In Biological Psychiatry, Masserman, J.H., Ed., Vol. I, p. 75, Grune, New York 1959.
- 19- Greenspan, K., et al., Arch. Gen. Psychiat. 21:710, 1969.
- 20- Jequier, E., et al., Molec. Pharmacol. 3:274, 1967.
- 21- Klerman, G.L., et al., J. Psychiat. Res. 1:289, 1963.
- 22- Kvetnansky, R., et al., Endocrinology. 87: 744, 1970,
- 23- Mass, J.W., et al., Arch. Gen. Psychiat 19:129, 1968.
- 24- Olsson, R., and Roos, B.E., Nature (London). 219:502, 1968.
- 25- Paul, M.I., et al., Arch. Gen. Psychiat. 24:3271, 1971.
- 26- Praag, H., et al., Nature (London) .225:1259, 1970
- 27- Praag, H M., et al., Psycopharmacologica. 19:197, 1971.
- 28- Schildkraut, J., Amer. J. Psychiatr. 122:509, 1965.
- 29- Tagliamonte, A., et al., Nature new Biol. (London) .229:125, 1971.
- 30- Thierry, A M., et al., J. Neurochem. 19:449, 1971.