

ارزیابی اثرات داروهای کوئین پیرول و سولپیرید بر روی امواج خودبخودی مغز در دو حالت هوشیاری و بیهوشی

دکتر حجت‌اله علایی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
علی رضا کمکی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

The Effect of Quinpirol and Sulpiride on the Brain Activity Waves in Conscious and Aneasthetized Rat

ABSTRACT

Brain's waves are produced by spontaneous activity of neurons. These waves are changed by neurotransmitters in the central nervous system (CNS).

Concentration of these neurotransmitters can be changed by various drugs and total power of brain waves also increase or decrease by these drugs. In this research effect of Quinpirol and Sulpiride on the brain waves was investigated.

Male wistar rats (weight 190-230) were anaesthetized with thiopental and two holes were made into the frontal and occipital area and two Ag/AgCl electrodes were fixed into these holes. One week after recovery, two electrodes were connected to the physiograph and the results were analyzed before and after intraperitoneal and intracerebroventricular (ICV) injection of drugs by PC computer.

Our results showed that intraperitoneal administration (5 mg/kg) of diazepam reduced the depth of anaesthesia. Conversely, intracerebroventricular injection of sulpiride increased the depth of anaesthesia which was manifested by an increase in relative power of delta waves and reduction of relative power of alpha waves. This drug had a biphasic effect on EEG, at high doses it increased the depth of anaesthesia and total sleep. Whereas depth of anaesthesia was decreased at low dose. Simultaneous administration of sulpiride and quinpirole produced an effect on EEG similar to diazepam. As a result, biphasic effect of D2 agonist and antagonist drugs on brain waves are due to nonspecific action of these drugs on these receptors and this effect may be produced by other mechanisms.

چکیده

روش: برای این منظور، پس از بیهوش کردن موش صحرایی توسط ماده بیهوش‌کننده یوریتان و کاشتن دو الکترود در نواحی فرونتال و پرییتال و ارتباط آنها با دو رشته سیم به دستگاه فیزیوگراف، امواج مغزی ثبت و توسط کامپیوتر مورد آنالیز قرار گرفت. تزریق داروها بصورت داخل صفاقی و داخل بطنی انجام شد.

نتایج: تزریق داخل صفاقی دیازپام (5 mg/kg) با کاهش امواج

امواج مغزی، ناشی از فعالیت‌های خودبخودی نرونها مغزی می‌باشد. از عوامل بسیار مهمی که موجب تغییرات این امواج می‌شوند، میانجی‌های عصبی می‌باشند. داروهای مختلف می‌توانند آزادسازی این مواد را در فضای سیناپسی تغییر دهند که این امر باعث تغییر در دامنه و فرکانس امواج مغزی می‌شود. در این تحقیق سعی شده اثر بعضی از داروهای وابسته به سیستم دوپامینرژیک بر روی این امواج، مورد رسیدگی قرار گیرد.

کم فرکانس و افزایش امواج پر فرکانس، عمق بیهوشی را کاهش داد. در صورتی که تزریق داخل بطنی SKF 38393، برخلاف دیازپام، موجب افزایش توان نسبی امواج دلتا و کاهش توان نسبی امواج آلفا شده و عمق بیهوشی را افزایش می دهد. داروی سولپیرید، اثرات دوگانه ای از خود بروز داده است، بطوری که در دوز بالا ضمن کاهش توان نسبی امواج تتا، توان نسبی امواج دلتا را افزایش داده است ولی در دوز پایین (۲۵۰ میکروگرم برحسب کیلوگرم)، این اثرات معکوس شده اند. تزریق همزمان دو داروی کوئین پیرول و سولپیرید در حالت هوشیاری، اثراتی مشابه دیازپام بر روی امواج مغزی ایجاد نمود.

بحث: اثرات دوگانه ای که بوسیله آگونیست و آنتاگونیست های گیرنده های D2 مشاهده شد، می تواند به علت اختصاصی نبودن اثر این داروها بر روی این ریسپتورها باشد و احتمالاً مکانیزمهای دیگری بایستی در بروز این اثرات دخالت داشته باشند. نکته مهم در این تحقیق این است که عمق بیهوشی، توسط دیازپام کاهش داده شد و به نظر می رسد که این دارو نتواند خواب عمیق القاء نماید.

مقدمه

رفتارهایی که موجود زنده از خود نشان می دهد، چنانچه از دیدگاه فیزیولوژیکی مورد ارزیابی قرار گیرد، همان سیگنال یا موج عصبی است که در ناحیه ای از مغز، تفسیر شده و به اندامهای حرکتی برای اجراء، انتقال داده می شود. انتقال موج عصبی از یک نرون به نرون دیگر، باعث تغییر پتانسیل محل سیناپس می گردد که می توان این پتانسیلها را، زمانی که تخلیه ترونها ی زیادی با هم و همزمان رخ دهد، با نصب الکترودهایی در سطح یا داخل جمجمه ثبت کرد (۱). عوامل متعددی بر روی این پتانسیل های موضعی که به آنها EEG گفته می شود، تأثیر دارند. میانجی های عصبی، یکی از این عوامل می باشند که در تولید علائم الکتریکی مغز، نقش اصلی را دارند. دوپامین یکی از این میانجیهاست که اثرات گوناگونی را از طریق گیرنده های D1 و D2 اعمال می کند (۲). داروهای مختلف می توانند با اثر بر این گیرنده ها، غلظت این میانجی عصبی را، در مایع مغزی - نخاعی (CSF) تغییر دهند. در بررسی انجام شده نشان داده شده است که داروی SKF 38393، ضمن تغییر در متابولیسم دوپامین، موجب برانگیختگی امواج مغزی شده و امواج پرفرکانس در EEG را افزایش داده است (۳). همچنین SCH 23390 که یک آگونیست اختصاصی گیرنده های D1 بوده و موجب تراکم این گیرنده ها در

نواحی خاصی از مغز می گردد، تغییرات مختلفی را در رفتار و امواج مغزی بوجود می آورد (۴). در آزمایشهای دیگری نشان داده شده که سولپیرید و هالوپریدول، اثرات یکسانی بر روی امواج مغزی داشته، در صورتی که هر کدام از آنها اثرات مختلفی را در رفتار موجودات زنده بوجود آورده اند (۵). لذا با توجه به این مطالعات و از آنجایی که ارزیابی امواج مغزی، یک الگوی مناسب برای بررسی اختلالات در خواب و بیداری و همچنین تعیین عمق بیهوشی داروهای بیهوش کننده می باشد، و نظر به اینکه سیستم دوپامینرژیک می تواند موجب تغییراتی در این امواج شود، در این پروژه سعی شده است اثر بعضی از این داروها بر روی این امواج مورد رسیدگی قرار گیرد. با توجه به این که افزایش یا کاهش فراوانی امواج مغزی می تواند بیانگر افزایش یا کاهش فعالیت های مغزی باشد، چنانچه این داروها بتوانند روشن نمایند که موجب چه تغییراتی در این امواج خواهند شد، می توان چنین استنباط کرد که مصرف این داروها، قبل از ثبت امواج مغزی، برای تشخیص بهتر این امواج لازم است مورد توجه قرار گیرد.

روش و مواد

تعداد ۱۰۰ عدد موش صحرایی نر، به وزن ۲۰۰-۱۹۰ گرم، بطور تصادفی انتخاب شدند. سپس آنها را به ده گروه ۱۰ تایی - ۵ گروه را برای بیهوشی و ۵ گروه دیگر برای هوشیاری - تقسیم نمودیم و بر روی آنها دو دسته آزمایش صورت دادیم: ۱- آزمایش در حالت بیهوشی. ۲- آزمایش در حالت هوشیاری. روش آماری مورد استفاده در این پژوهش مقایسه زوجها (paired test) می باشد.

۱- در حالت بیهوشی

در این حالت موش ها با یوریتان ۱/۵ g/kg بیهوش شدند، بطوری که به رفلکس پا (withdrawal Reflex) با فشار بر روی آن جواب ندهند. سپس شکافی در طول خط وسط، بر پوست ایجاد شد و با کمک تیغ بیستوری روی جمجمه تراشیده شد تا ضریع به خوبی برداشته شود. پس از ضد عفونی کردن آن، توسط مته دستی، دو سوراخ در نواحی Frontal و Parietal ایجاد نمودیم. (این نقاط جایگاه Sensory Motor در رات می باشند). در این سوراخها الکترودهای نقره ای با پوشش مخصوص از جنس nonpolarizing کار گذاشته شدند. عمق سوراخهای ایجاد شده به اندازه ای است که الکترودها به سطح سخت شامه می رسند. از پارافین به منظور ممانعت از خونریزی بیشتر و همچنین عایق نمودن بخشی از

پودر ریخته می‌شود. برای جلوگیری از عفونت و از سمیت دندانپزشکی، برای محکم کردن الکترودها در سطح جمجمه، استفاده می‌شود. پس از یک هفته، حیوان بهبود پیدا می‌کند و برای آزمایش آماده است. در هنگام آزمایش، کابل دستگاه توسط رابط‌های سیکی به الکترودهای کاشته شده در سر حیوان وصل می‌شود و حیوان در داخل قفس، در حالت استراحت یا فعالیت می‌باشد و امواج مغزی آن توسط کابل به دستگاه فیزیوگراف و از آنجا به کامپیوتر منتقل می‌شود. مشخصات فیزیوگراف و کامپیوتر همان است که در قسمت قبل اشاره شد. همچنین، در اینحالت نیز تزریق داخل بطنی انجام شد و لازم بود برای حالت هوشیاری حیوانات با کتامین (50 mg/kg I.P) ابتدا بیهوش شده و پس از ایجاد سوراخ با مشخصات اشاره شده، یک کانول هدایت کننده (Guide cannula) در داخل بطن کاشته شود که پس از یک هفته بهبودی، از این کانال داروها به داخل بطن تجویز می‌شوند.

داروهای مورد آزمایش

SKF 38393 (یک D1 آگونیست) با دوزهای ۲۵۰ و ۱۲۵ میکروگرم بر کیلوگرم، بطور داخل بطنی (ICV) تجویز شده و در دو حالت هوشیاری و بیهوشی مورد استفاده قرار گرفته است. سولیپرید (یک D2 آنتاگونیست) با دوز 10 mg/kg و ۱ به طور داخل صفاقی و ۷۵۰ و ۲۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم به طور داخل بطنی تجویز و مورد استفاده قرار گرفته است. کوئینپیرول (یک D2 آگونیست) نیز با دوزهای ۱ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بطور داخل صفاقی و ۲۵ و ۲۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم، بطور داخل بطنی، مورد استفاده قرار گرفته است. تمام داروهای فوق، در سرم فیزیولوژی حل شده و از شرکت سیگما خریداری شده‌اند.

نتایج

بطور کلی، تجویز داخل صفاقی و بطنی داروهای مربوط به سیستم دوپامینرژیک، موجب تغییراتی در امواج مغزی شد. این تغییرات نشان‌دهنده حالت‌های مختلف خواب و بیداری در حیوانات آزمایشگاهی بود. در حالت بیهوشی، تزریق داخل صفاقی 5 mg/kg دیازپام، ضمن کاهش توان کلی امواج مغزی و کاهش توان نسبی امواج دلتا، باعث افزایش توان نسبی بقیه امواج شده است (نمودار ۱). این تغییرات، از مشخصات افزایش سطح هوشیاری در موش‌ها

الکترودها و تثبیت آنها استفاده شد. لخته شدن خون نیز به تثبیت الکترودها کمک می‌کرد. همچنین الکترود زمین، در عضله پشت گردن فرو برده می‌شد. هر سه الکترود توسط کابل رابط به تقویت کننده فیزیوگراف متصل می‌گردد. بهره این تقویت‌کننده از ۲۰۰ تا ۱۰۰۰ انتخاب شده و فیزیوگراف مورد استفاده مدل HP 7798A می‌باشد. خروجی تقویت‌کننده، توسط ثباتی بر روی کاغذهای شطرنجی قابل ثبت است و از طرفی، این خروجی پس از تقویت به کامپیوتر منتقل می‌گردد. در کامپیوتر، تغییرات پتانسیل الکتریکی دو الکترود دریافت شده در حوزه زمان، تبدیل به رشته‌های عددی شده و بر روی این رشته‌ها، پردازشهای دیجیتال از جمله تبدیل فوریه سریع (FFT) انجام می‌شود که نتیجه آن رسم منحنی هیستوگرام توان سیگنال نسبت به فرکانس است. از آنجایی که حجم انجام عملیات پردازشی بسیار زیاد است به منظور انجام بلادرنگ (Real time) از کامپیوتر شخصی با پردازنده Intel 80486DX استفاده شده است.

به جهت بررسی اثر داروهای مختلف، دارو با میزان مشخص، در داخل صفاق تزریق می‌شود و بعد از تزریق، ۲۰ دقیقه سیگنال، مورد ارزیابی قرار می‌گیرد و در اول هر آزمایش، مدت زمان ۲۰ دقیقه پس از تجویز سرم فیزیولوژی در داخل صفاق برای هر موش به عنوان کنترل منظور شده است که تأثیر دارو با آن مقایسه می‌شود. هر کدام از داروها، بطور مستقل در هر دو حالت هوشیاری و بیهوشی تجویز شده و اثباتشان ثبت می‌شود. برای تجویز داخل بطنی داروها، پس از بیهوش کردن حیوانات با یوریتان، با استفاده از دستگاه استرئوتاکیسیک سوراخ را به ابعاد $AP = -0.8$ ، $DV = 3.8$ و $LA = 1.4$ ایجاد نموده و داروها با غلظت‌های مختلف با حجمی معادل ۵ میکرولیتر با سرنگ هامیلتون (Hamilton microliter syringes) توسط پمپ مخصوص، بطور آهسته (به مدت ۲ دقیقه) به داخل بطنها تجویز می‌شوند.

۲- حالت هوشیاری

در این حالت نیز همانند حالت بیهوشی عمل می‌شود، با این تفاوت که بجای یوریتان از کتامین (50 mg/kg) استفاده می‌گردد. علاوه بر دو سوراخی که در حالت بیهوشی ایجاد شده، سوراخی نیز در ناحیه آهیانه راست مغز ایجاد شده که برای اتصال سیم زمین دستگاه به حیوان بکار می‌رود. پس از قرار دادن الکترودهای تفرای در سوراخ ایجاد شده، الکترودها با چسب قطره‌ای در سطح جمجمه تثبیت می‌شوند. از کپسول تتراسیکلین که در محل ضایعه بصورت

می‌باشد. بدین ترتیب، داروهای دیگر را نیز بر همین اساس می‌توان تفسیر نمود و کافی است اثرات آنها را با تغییرات خاصی از دیاگرام بر روی امواج مغزی، مورد مقایسه قرار داد. نتایج بدست آمده در دو حالت هوشیاری و بیهوشی به شرح زیر می‌باشد:

تجویز ۲۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم داخل بطنی SKF 38393 در حالت بیهوشی، بطور برجسته توان نسبی امواج دلتا را افزایش داده است ($P < 0.05$). فراوانی امواج مغزی در باندهای فرکانسی امواج آلفا و بتا توسط این دارو، در دوزهای ۲۵۰ و ۱۲۵ میکروگرم بر کیلوگرم، بطور معنی‌داری کاهش یافته‌اند ($P < 0.05$). کوئین پیرول

با دوزهای ۲/۵ و ۲۵ میکروگرم بر کیلوگرم داخل بطنی، اثر قابل ملاحظه‌ای را بر روی امواج مغزی، در حالت بیهوشی، ایجاد نکرده است. این دارو با دوزهای ۲۵ و ۲۵۰ میکروگرم داخل بطنی، در حالت هوشیاری، باعث افزایش اندک توان نسبی امواج دلتا و کاهش جزئی توان نسبی بتا گردیده است (جدول ۱). با توجه به این که، تغییرات توان نسبی امواج مغزی، بیانگر تغییرات در فرکانس این امواج می‌باشد، احتمالاً می‌توان گفت داروی کوئین پیرول، با کاهش فرکانس امواج بتا، سطح هوشیاری را کاهش داده است.

جدول ۱- اثر تزریق IVC داروهای SKF 38393، Quinpirole و Sulpiride بر روی امواج مغزی رات در دو حالت هوشیاری و بیهوشی

نام دارو	امواج مغزی دوز ($\mu\text{g/kg}$)	دلتا $X \pm \text{SEM}$	تتا $X \pm \text{SEM}$	آلفا $X \pm \text{SEM}$	بتا $X \pm \text{SEM}$
بیهوشی					
SKF 38393	۰	69.9 ± 0.86	16.7 ± 0.65	8.8 ± 0.29	4.5 ± 0.12
	۱۲۵	77.8 ± 0.61	13 ± 0.49	5.9 ± 0.20	3.3 ± 0.08
	۲۵۰	78.4 ± 0.69	12.5 ± 0.57	5.8 ± 0.20	3.2 ± 0.08
Quinpirole	۰	77.7 ± 0.81	12.2 ± 0.46	6.5 ± 0.28	3.5 ± 0.14
	۲/۵	76 ± 0.23	13.4 ± 0.49	7 ± 0.28	3.6 ± 0.14
	۲۵	77.8 ± 0.53	12.3 ± 0.35	6.5 ± 0.14	3.4 ± 0.11
Sulpiride	۰	75.3 ± 0.60	15.2 ± 0.53	6.2 ± 0.18	3.3 ± 0.11
	۲۵۰	79.5 ± 0.36	13.1 ± 0.30	5 ± 0.11	2.5 ± 0.08
	۷۵۰	70 ± 0.13	22.7 ± 0.10	4.9 ± 0.15	2.3 ± 0.08
هوشیاری					
Quinpirole	۰	16 ± 0.87	30.8 ± 1.76	37.3 ± 1.47	15.9 ± 0.73
	۲۵	18 ± 1.43	29.6 ± 1.06	37.6 ± 1.63	14.8 ± 0.62
	۲۵۰	18.9 ± 1.51	29.2 ± 1.18	36.5 ± 1.31	16.3 ± 0.78
Sulpiride	۰	15.6 ± 0.86	30.3 ± 0.90	37.6 ± 1.61	16.5 ± 0.45
	۲۵۰	15.6 ± 1.43	30.4 ± 1.61	37.6 ± 1.63	16.4 ± 0.53
	۷۵۰	15.8 ± 1.74	29.2 ± 0.90	38.2 ± 1.61	16.7 ± 0.45

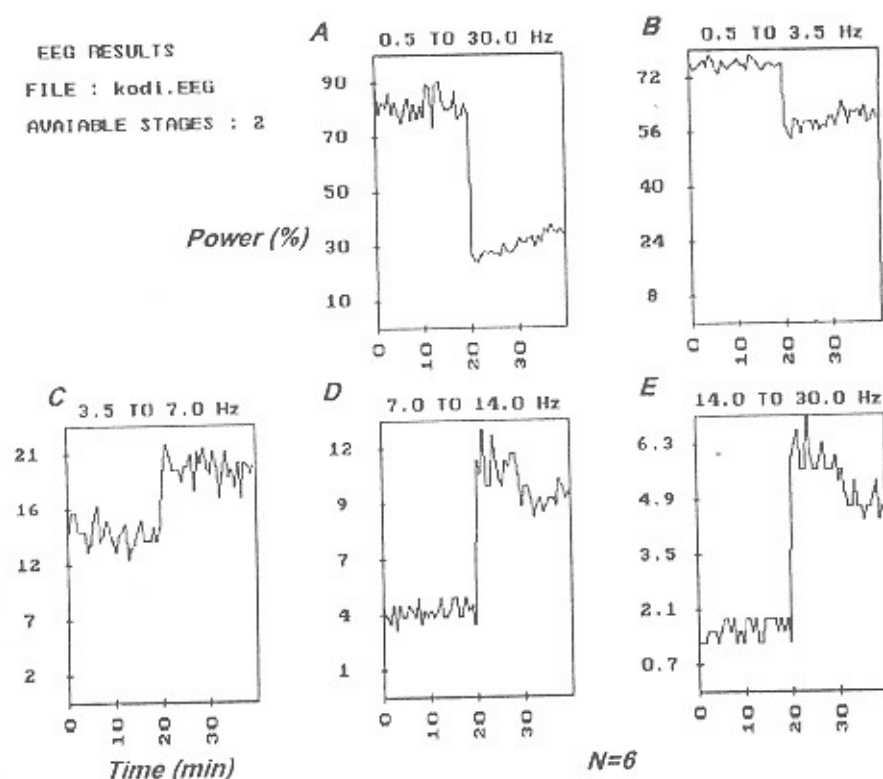
$X \pm \text{SEM}$ میانگین $\pm$ خطای میانگین در این جدول مفاد بر امواج بر حسب هرتز (Hz) بیان شده است. $N = 10$ $P < 0.05$

تزریق داخل بطنی ۲۵۰ و ۷۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم داروی سولپیرید در حالت بیهوشی اثرات دوگانه‌ای را نشان داده است، بدین صورت که در ۲۵۰ میکروگرم باعث افزایش اندک توان نسبی دلتا و کاهش فرکانس بقیه امواج مغزی شده است. در حالیکه دوز بالای این دارو (۷۵۰ میکروگرم) تا حدودی بر عکس دوز پایین

عمل کرده و ضمن کاهش باندهای فرکانسی امواج دلتا، توان نسبی امواج تتا را افزایش داده است. اثرات این دارو در حالت هوشیاری بر روی امواج مغزی اندک بوده است بطوری که این دارو با دوزهای ۲۵۰ و ۷۵۰ میکروگرم، فراوانی امواج آلفا و بتا را به مقدار جزئی افزایش داده است (جدول ۱).

نمودار ۱- در این نمودار، اثر تزریق IP داروی دیازپام با دوز ۵ mg/kg در حالت بیهوشی بر روی امواج مغزی موش صحرایی نشان داده شده است. ۲۰ دقیقه بعد از تجویز سالین نرمال بعنوان کنترل، دیازپام تجویز شد که ضمن کاهش توان کلی امواج مغزی (۰/۵-۳۰ Hz) با $P < ۰/۰۱$ و کاهش توان نسبی امواج دلتا (۰/۵-۳/۵ Hz) با $P < ۰/۰۵$ ، باعث افزایش ($P < ۰/۰۱$) توان نسبی بقیه امواج (۳/۵-۳۰ Hz) گردید.

A: توان مطلق کلی و C.B و D و E: توانهای نسبی باندهای چهارگانه امواج مغزی هستند



امواج مغزی می‌شود (۷)، احتمال داده می‌شود که دوز پایین این دارو قادر به تحریک رسیپتورهای D1 نباشد و بنابراین با اشغال گیرنده‌های D2 اثرات خود را القاء نماید. در حالیکه دوز بالای آن اثرات معکوس خود را به علت درگیر شدن با گیرنده‌های D1 اعمال می‌نماید (۸).

در این تحقیق تجویز داروی سولپیرید با دوزهای متفاوت تأثیرات برجسته و دوگانه‌ای را بر روی امواج مغزی بوجود آورد، این دارو در دوز بالا (۷۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم) موجب افزایش فرکانس امواج تتا شده و توان نسبی سایر امواج مغزی را کاهش داده است (جدول ۱). در مطالعات دیگران دیده شده است که این دارو باعث ناهمزمانی EEG با دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم شده است (۶). اثرات متضادی که داروهای دوپامینی با غلظت‌های متفاوت از خود نشان می‌دهند احتمالاً می‌تواند به علت اثر این داروها بر گسترش و تراکمشان بر روی گیرنده‌هایشان باشد. در تحقیقی دیده شده است که تراکم گیرنده‌های دوپامینی در سیستم اعصاب مرکزی پستانداران که انتقال عصبی توسط دوپامین انجام می‌شود، متفاوت است (۴). اثرات متفاوت سولپیرید در

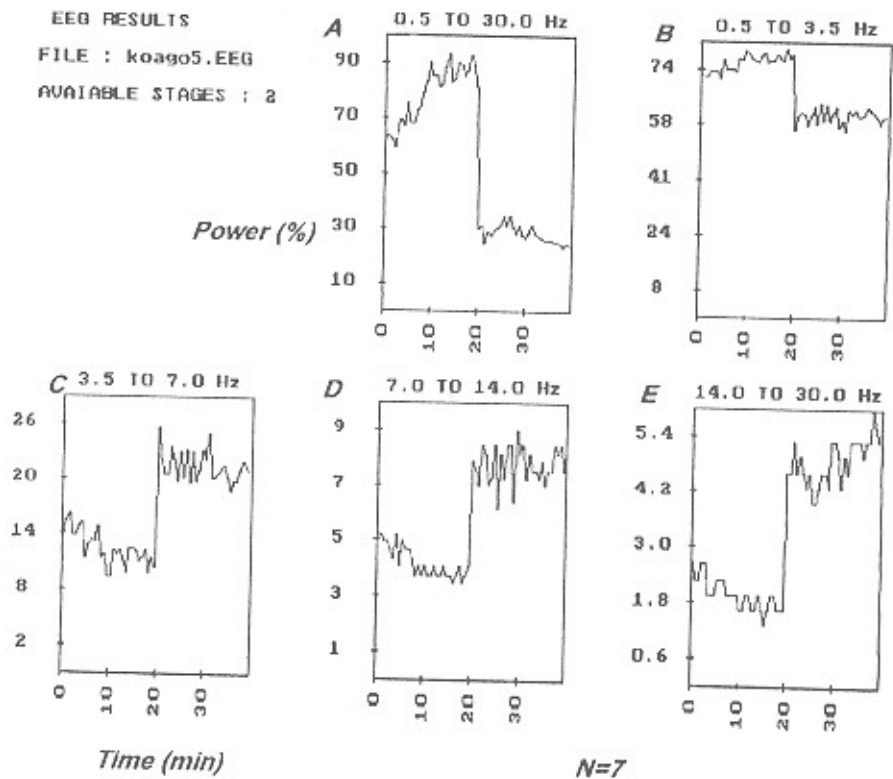
اثرات تزریق همزمان دو داروی سولپیرید (۳۰ mg/kg) و کوپین‌پیرول (۱۰ mg/kg) بطور داخل صفاقی در نمودار ۲ نشان داده شده است. ابتدا سولپیرید و بعد از ۵ دقیقه کوپین‌پیرول تجویز شد. این دو دارو باعث تغییرات برجسته‌ای در امواج مغزی می‌شوند بدین صورت که توان نسبی امواج دلتا کاهش و فرکانس بقیه امواج افزایش نشان می‌دهند. این تغییرات شبیه اثر دیازپام بر روی امواج مغزی می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

همانطوری که در مقدمه اشاره شد تقویت یا تضعیف سیستم دوپامینرژیک توسط داروهای کاربردی می‌تواند بر روی امواج مغزی تأثیر داشته باشد. تزریق داخل بطنی SKF 38393 با کاهش باندهای فرکانسی تتا، آلفا و بتا باعث ایجاد همزمانی در امواج مغزی می‌شود. اثرات این دارو بطور وابسته به دوز بوده و احتمالاً از طریق تحریک رسیپتورهای D1 می‌باشد (۶). داروی کوپین‌پیرول با تحریک گیرنده‌های D2 پس‌سیناپسی موجب تغییراتی در فعالیت

نمودار ۲- در این نمودار، اثر تزریق IP داروهای سولپیرید (۲۰ mg/kg) و کوئین پیرول (۱۰ mg/kg) در حالت بیهوشی، بر روی امواج مغزی موش صحرایی نشان داده شده است. ۲۰ دقیقه بعد از تجویز سالین نرمال بعنوان کنترل، ابتدا سولپیرید و بعد از ۵ دقیقه کوئین پیرول تجویز شد. تزریق کوئین پیرول بدنبال سولپیرید، شبیه دیازپام، ضمن کاهش توان کلی امواج مغزی (۰/۵-۳۰ Hz) و امواج دلتا (۰/۵-۳/۵ Hz) باعث افزایش توان نسبی بقیه امواج (۳/۵-۳۰ Hz) گردید. تمام تغییرات با $P < 0/01$ معنی دار می باشد.

A: توان مطلق کلی و C, B, D و E: توانهای نسبی باندهای چهارگانه امواج مغزی هستند



افزایش انتقال نورونی دوپامینرژیک ایجاد شده باشد (۹). به علت این که، این سری از مطالعات جدید بوده و برای اظهار نظر قطعی نیاز به تحقیقات بیشتر وجود دارد، مکانیسم ایجاد پاسخ تداخلی سولپیرید و کوئین پیرول تا حدودی ناشناخته است. با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق، می توان چنین بیان کرد که داروی SKF 38393 که یک آگونیست D1 می باشد، موجب همزمانی امواج مغزی و افزایش عمق بیهوشی گردید، در صورتی که داروی جدید سولپیرید که یک D2 آنتاگونیست می باشد، موجب ناهمزمانی امواج مغزی و افزایش سطح هوشیاری شد. احتمالاً با تحقیقات بیشتر، بتوان نقش هر کدام از این داروها را در درمان اختلالات خواب و بیداری مورد استفاده قرار داد.

دوزهای مختلف حتی بر روی اثر کاربردی آن نیز تأثیر گذاشته و باعث شده در حالات متفاوت روانی دوزهای مختلفی مصرف شود (۹).

اثراتی که بوسیله تزریق همزمان سولپیرید و کوئین پیرول در این تحقیق بدست آمد و نشان دهنده ناهمزمانی امواج و افزایش بیداری حیوان شد (نمودار ۲)، حتی زمانی که فواصل تزریق دو دارو افزایش یافت نیز مشاهده شد. تغییرات EEG که در این سری از آزمایشات شاهد آن بودیم، در تزریق جداگانه هیچ یک از این دو دارو مشاهده نشد. احتمالاً نوعی تقویت در پاسخ ایجاد شده بر روی امواج مغزی، بوسیله این دو دارو می تواند وجود داشته باشد. احتمال داده می شود که این اثر تحریک کنندگی بواسطه یک مهار ترجیحی گیرنده های پیش سیناپسی D2 بوجود آمده و در نتیجه

منابع

- 3- Imperato A; Mulas A and Chiaro G.D: The D1 antagonist SCH 23390 stimulates while the D1 agonist SKF 38393 fails to affect dopamine release in the dorsal culate of freely moving rats. *Eur.J.Pharmacol*, (1987), 142: 177-181.
- 4- Neiswander J. L; Luki I and Mcgoigle P: Behavioral and neurochemical effects of chronic administration of Reserpine and SKF 38393 in rats *J.Pharmacol. Therap*; (1991), 257(2): 850-860.
- 5- McClelland G.R; Cooper S.M and Pilgrim A.L: A comparison of the control nervous system effects of Hallopridol, Chlopromazine and Sulpiride in normal volunteers. *Br.J. Clin. Pharmac*, (1990), 30: 7950803.
- 6- Ongini E and Caporali M G: Stimulation of dopamine D1 receptors by SKF 38393 induces EEG desynchronization and behavioral arousal. *Life Sciences*, (1985), 37: 2327-2333.
- 7- Ferger B; Krof W and Kushiinsky K: Studies on electroencephalogram (EEG) in rat suggest that moderate doses of cocaine or d- amphetamine active D1 rather than D2 receptors. *Psychopharmacology*, (1994), 114: 297-308.
- 8- Parfit K D: Electrophysiological effects of selective D1 and D2 dopamine agonist and antagonist in the rats. *J Pharmacol Exp Therap*, (1990), 25(2): 239-254.
- 9- Boccheta A; Bernardi F and Burria C: A double - blind study of L sulpiride versus amitriptiline in lithium - maintained bipolar depressives. *Acta. Psychiatry. Scad*, (1993), 88: 434-438.