مجله دانشکده پزشکی تهران
شماره نهم ــ خرداد ماه ۲۵۳۷ صفحه ۲۴۶

بررسی پزشکی در زمینه

"الکلیسم و عوامل بیوشیمیائی اعتیاد آن"

دکتر مصطفی قلی بیگدلی

خلاصه

ا نیرا" در زمینه اثر اعتیادآور الکل تئوریهای متعددی ارائه شد و احتمال اینکه آمینهای بیولوژیکی مانندکاتکولامینها رل عمده‌ای در اعتیاد داشته باشند مورد بحث قرار گرفته است. اهمیت این آمینها در الکلیسم باین صورت بیان گردیده که استالدهید حاصله از متابولیسم اتانول در انتهای رشته‌های عصبی با کاتکولامینها ترکیب شده و بآلکالوئیدهای ایزوکینولینی تبدیل میگردد (شکل ۲). همچنین مشتق آلدهیدی کاتکولامینها که در اثر افزایش استالدهید تجمع میابد بنوبه خود با ملکول دیگری از کاتکولامینها ایجاد آلکالوئیدهای شبه مرفینی میکند (شکل ۳).

تشکیل این آلکالوئیدها در نسوج عصبی عوامل بیوشیمیائی اعتیاد و عوارض ترک اعتیاد قلمداد شده است.

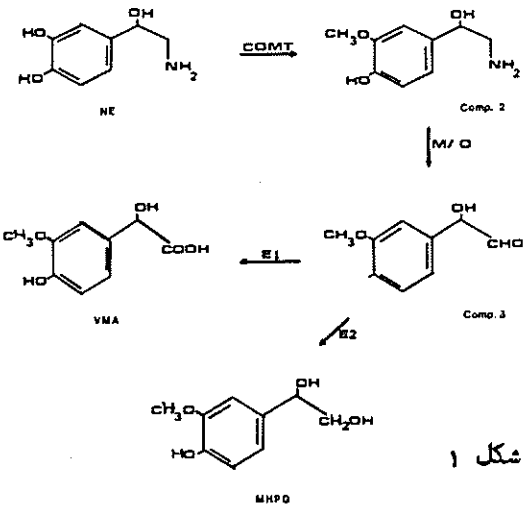
در این بررسی تئوریهای پیشنهاد شده در زمینه الکلیسم شرح داده شده و نتایج بدست آمده از تحقیقاتی‌که در قبول یا رد این نظریات منتشر شده مورد بحث قرارگرفته است. در پایان اهمیت فیزیولوژیکی و فارماکولوژیکی آلکا ــ لوئیدهای حاصله و همچنین شباهت آنها باخود کاتکولامینها مطالعه گردیده است.

"الکلیسم و عوامل بیوشیمیائی اعتیاد بآن"

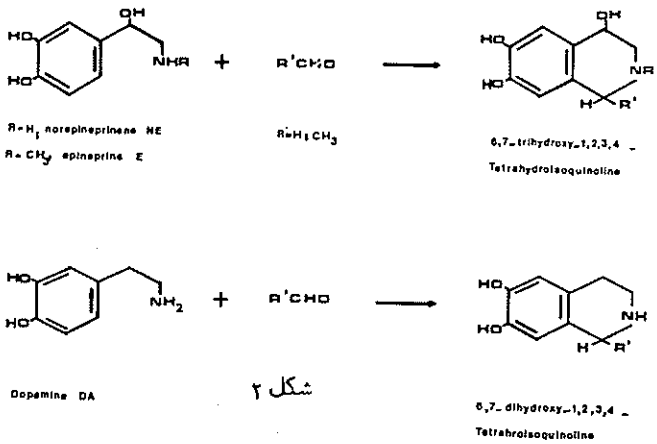
جای هیچگونه شکی نیست که مصرف الکل عوارضی از قبیل خوشی کاذب Euphoria نقص تعادل عصبی و بی ــ خبری Unconsciousness بجا میگذارد و مداومت در مصرف آن باعتیاد و وابستگی جسمانی Physical dependence منتهی میگردد. بنابراین میتوان علت این عکس العملها را در اثرات عمیق الکل روی سلسله اعصاب مرکزی جستجو نمود. عده‌ای از محققین عقیده دارند که کاتکولامینها (نوراپی نفرین NE و دوپامین DA) و ایندولامینهای (سروتونین) موجود در انتهای بعضی از نورونها (۳ و ۳۶) که عامل برقراری ارتباطات عصبی هستند (۴۱) با اتانول یا متابولیت اصلی ن استالدهید ترکیب شده وبآلکالوئیدهای شبه مرفینی تبدیل میگردند (۹ و ۴۹). باین ترتیب این دانشمندان اثرات بیوشیمیائی الکل را بر روی این آمینها عامل اصلی الکلیسم دانسته و با ارائه شواهد ارزنده‌ای تئوریهای جالبی پیشنهاد نموده‌اند (۹ و ۴۹).

نتایج بدست آمده از مطالعات چند ساله اخیر که در زمینه این تئوریها و اثرات اعتیادآور و افسردگی زای depressant الکل انجام گرفته بقدری امیدوار کننده بوده که توجه دانشمندان زیادی را بخود جلب کرده است و تحقیقات دامنه‌داری را در جهت روشن شدن چگونگی عمل بیوشیمیائی الکل در زوی سلولهای عصبی و الکلیسم ادامه میدهند. ما در این مقاله اثرات الکل را روی آمینهای

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]



شکل ۱



شکل ۲

شکل ۱ــ مسیر عمده متابولیسم نورایی نفرین درانسان

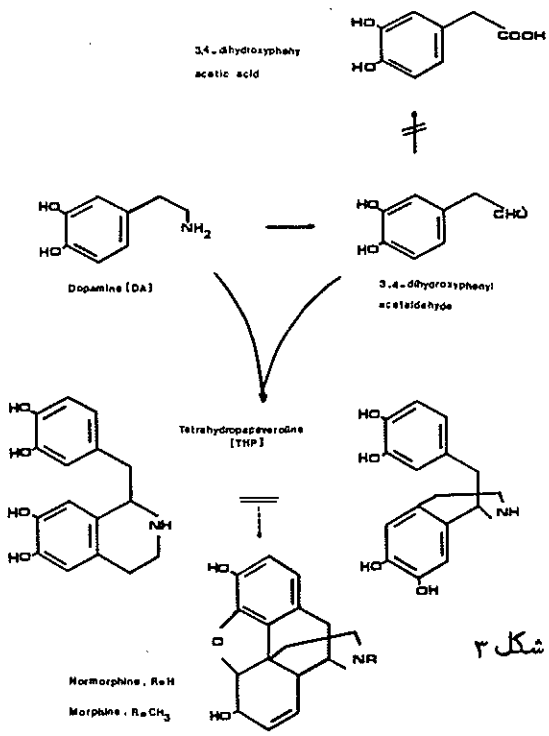
اقتباس از Smith, A.A. and Gitlow, S. (60)

COMT; Catechol-O-Methyl Transferase

MAO; Monoamine Oxidase, E_1; Aldehyde dehydregemase

E_2; Aldehyde reductase, Comp. 3 ; 3-methoxy phenylglycal

شکل ۲ــ تشکیل الکالوئید های تتراهیدروایزوکینولین



شکل ۳

شکل ۳ــ مسیرمتابولیکی دوپامین که در اثرمصرف الکل منحرف شده (➡) به الکالوئید های شبه مرفینی تبدیل میگردد . (۲۴) .

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

بیولوژیکی در سه قسمت زیر بررسی کرده و در قسمتهای دیگری اهمیت آلکالوئیدهای حاصل از فعل و انفعالات الکل وآمینها را در عمل اعتیادآور الکل و همچنین شباهت این مواد را با رابطهای عصبی مرور مینمائیم .

۱ ــ اثر الکل در عمل تخلیه و ذخیره نوروآمینها از انتهای رشته‌های عصبی

۲ ــ اثر الکل در متابولیسم نوروآمینها

۳ ــ تشکیل آلکالوئیدهای ایزوکینولینی و شبه مرفینی در مراکز عصبی در اثر مصرف الکل

قسمت ۱ ــ اثر الکل در عمل تخلیه و ذخیره نوروآمینها از انتهای رشته‌های عصبی

امروزه مسلم شده که الکل دفع اپی نفرینE و نوراپی‌ــ نفرینNE را در ادرار انسان میفزاید (۴۶ و ۵۷) . مصرف الکل دفع این مواد را بخصوص در ادرار معتادین مبتلی بعوارض ترک اعتیاد بیشتر از افراد سالم افزایش میدهد (۸ و ۵۰) ــ و علت آن باینصورت توجیه شده که چون سیستم اعصاب سمپاتیک این بیماران بعد از قطع مصرف الکل بطور همه‌جانبه تحریک میگردد شرب مجدد آن دفع آمینها را بیشتر میکند . همچنین از مطالعاتیکه روی حیوانات آزمایشگاهی انجام شده شبیه نتایج فوق بدست آمده است (۶۷) .

Klingman و همکارانش گزارش کردند که در ادرار سگهای مسموم با الکل غلظتE وNE بطور قابل ملاحظه‌ای افزایش مییابد (۴۰) . این محققین از تجربه زیر چنین نتیجه گرفتند که الکل باعث تقلیل ذخیره E و افزایش دفع آن از غده فوق کلیوی شده در حالیکهNE را از انتهای اعصاب سمپاتیک آدرنرژیک تخلیه مینماید . آنان مشاهده کردند که بعد از قطع غده فوق کلیوی این حیوانات و مصرف الکلE را خیلی کمتر ازNE دفع میکند . با توجه باثر سمپاتومیمتیکی استالدهید (۳۱ و ۵۱) بعضی از دانشمندان معتقدند (۵۲) که باحتمال قوی دفع نوروآمینها ارتباط مستقیم بخود الکل نداشته بلکه بمتابولیت اصلی آن یعنی استالدهید مربوط میگردد . Truitt و Walsh (۷۰) اثر استالدهید و اتانول را بر روی دو دسته از حیوانات آزمایشگاهی که قبلاً" مقداری نوراپی نفرین رادیواکتیوNE ــ C^{14} دریافت کرده بودند ، مقایسه نموده و نتیجه گرفتند که استالدهید خیلی سریعتر و بیشتر از اتانول باعث ترشح نوروآمینها در خون حیوانات میگردد . Perman (۵۲) مشاهده کرد که در اثر تزریق استالدهید غلظتE وNE خون سیاهرگ فوق کلیوی حیوانات مورد آزمایش زیاد میشود .

در مورد اثر الکل در دفع آمینهای بیولوژیک سلسله اعصاب مرکزی نتایج مغایری بدست آمده است . Gursey و همکارانش نشان دادند (۳۲) که تزریق داخل وریدی الکل بطور قابل ملاحظه‌ای آمینهای موجود (NE و سروتونین) در پایه مغزی (Brain stem) خرگوش‌ها را تقلیل میدهد . در حالیکه همین تجربه در دست عده دیگر از محققین عاری از موفقیت بوده است(۲۹و۳۳و۶۸) . از طرفی دیگر Corrodi و همکارانش قبلاً" با مصرف آلفامتیل پاراتیروزین (مهار کننده آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز) به موشها از سنتز جبرانی کاتکولامینها (CAs) جلوگیری کردند . و در نتیجه موفق شدند که تخلیهNE موجود در پایه مغزی حیوانات را بعد از مصرف الکل مشاهده کنند (۲۰) . چون در اینجا هم بنظر میرسدکه استالدهید عامل اصلی تخلیهNE باشد (۲۸) ، Duritz & Truitt نظر دادند (۲۸) که شاید عامل این اختلاف‌نظرها یکسان نبودن شدت متابولیسم اتانول باستالدهید درحیوانات مختلف و همچنین تفاوت زمانی جهت احراز غلظت‌های موثر استالدهید در قسمتهای مختلف مغز باشد . Collins و Bigdeli تائید کردند که استالدهید شدیداً" نوروآمینهای سلولهای مغزی را تخلیه مینماید (۱۵) . این دانشمندان که در چگونگی اثر الکل روی متابولیسم CAs مطالعه میکردند متوجه شدند که غلظت زیاد استالدهید که در اثر تزریق با هم پیروگالل و الکل بوجود میاید (۱۷) به نسبت فاحشی NE وDA مغز موشها را تخلیه کرد ــ در حالیکه دسته دوم از حیوانات که الکل بدون پیروگالل دریافت کرده بودند و در نتیجه استالدهید خون آنها ده برابر کمتر از دسته اول بود تغییر قابل ملاحظه‌ای در آمینهای مغزشان دیده نشد . با وجود این هنوز چگونگی تقلیل آمینهای سلسله اعصاب مرکزی و محیطی در اثر الکل روشن نیست . بطور یقین معلوم نشده . که این اثر مستقیماً" توسط الکل اعمال میگردد و یا استالدهید همچنین اهمیت مواد پاتولوژیک سنتزشده در مسیر متابولیسم الکل در تخلیهCAها بدرستی روشن نشده است . اخیراً" بنا شواهد مثبتی که بدست آمده است میتوان تشکیل آلکالوئیدهای

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

ایزوکینولینی در نسوج عصبی (قسمت ۳) را در این عمل موثر دانست.

قسمت ۲ ــ اثر الکل در متابولیسم نوروآمینها

در باره تغییر متابولیسم CA ها در اثر الکل گزارشهای زیادی منتشر گردیده است. Smith و همکارانش (۶۰) برای اولین‌بار نشان دادند که بعد از مصرف الکل مقدار VMA، وانیل مندلیک اسید (فرآورده اکسید اتیو متابولیسم نوراپی نفرین) در ادرار بیست و چهار ساعته تقلیل قابل ملاحظه‌ای مییابد در حالیکه غلظت متابولیتهای احیاء شده MHPG (متوکسی ــ هیدروکسی ــ فنیل گلیکول) در ادرار بالا میرود. برای روشن شدن مطلب فوق در (شکل ۱) متابولیسم عادی NE و چگونگی انحراف حاصل از اثر الکل در مسیر این متابولیسم نشان داده شده. جسم آلدهیدی (ترکیب ۳ در شکل ۱) که از اثر آنزیمهای MAO* و COMT** بر روی NE بدست میاید بطور نرمال در مسیر متابولیکی خود اکسیده شده و بمشتق اسیدی VMA تبدیل میگردد (۶۰) در حالیکه استالدهید بصورت مهار کننده همپا (Competitive inhibitor) فعالیت آنزیم E_1 (آلدهید دی هیدروژناز) را مهار کرده و ترکیب ۳ را بمسیر احیاء شدن میکشاند (۶۰). مشابه همین پدیده در مورد تغییر متابولیسم E و سروتونین توسط الکل تائید گردیده (۲۳).

ظاهرا" تغییرات فوق فقط در اعصاب محیطی بوقوع می‌پیوندد و در مراکز عصبی انجام نمیگیرد (۶۶). Tytell & Myers (۶۶) بعد از تزریق مقداری سروتونین بمغز حیوانات آزمایشگاهی مشاهده کردند که مصرف الکل تغییری در مشتق احیاء شده سروتونین (۵ ــ هیدروکسی تریپتوفول) در سیستم اعصاب مرکزی حیوانات بوجود نمیاورد. در حالیکه غلظت ۵ ــ هیدروکسی استیک اسید (فراورده اکسید اتیو سروتونین) در مغز حیوانات الکلی خیلی بیشتر از غیر الکلیها بوده. Tabakoff (۶۳) از تجربه‌ای که روی موشهای آزمایشگاهی انجام داده شبیه همین نتیجه رابدست آورده است. بنابراین بنظر میرسد که اثر الکل بر متابولیسم آمینهای بیولوژیک در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی متفاوت است. Tytell & Myers این تفاوت را مربوط بعدم یکنواختی متابولیسم آمینها در این دوسیستم میدانند (۶۶). متاسفانه برای تائید یا رد این نظریه دلایل کافی وجود ندارد (۵۳).

در حالیکه اگر همه مطالعات کیفی اثر الکل بر آمینها با اندازه‌گیری کمی توام میگردید تا حدی آمار کافی برای قبول نظریه فوق جمع‌آوری میشد.

دلیل انحراف متابولیسم CAs در اثر الکل بصور مختلف بیان شده. از جمله مهار آنزیم MAO توسط استالدهید (۵۵) و تخلیه NAD و در نتیجه افزایش NADH (۲۳ و ۶۳) را موثر دانسته‌اند. Perman وجود استالدهید را عامل انحراف متابولیسم آمینها در مسمومیتهای الکلی میداند (۵۲). زیرا این آلدهید با آلدهیدهای مشتق شده از کاتکو لامینها بر سر آنزیم آلدهید دی هیدروژناز رقابت کرده و این آنزیم را مهار میکند و در نتیجه اکسیداسیون آمینها کندتر شده و یا متوقف میگردد (۲۵). باین ترتیب با کم شدن فرآورده‌های اکسید اتیو بر غلظت متابولیتهای احیا شده افزوده میگردد. اخیرا" این نظریه بطور in-vitro (۴۲) و in-vivo (۷۱) مورد تائید قرار گرفته.

اثر الکل در متابولیسم آمینهای موجود در مغز انسان بعلت وجود اشکالات مطالعه نگردیده و چون آمینهای رادیو اکتیو مصرفی نمیتواند از مرز خونی ــ دماغی عبور نماید، تحقیقات مربوطه بی‌نتیجه مانده. اخیرا" با روشهای غیر مستقیم به تغییرات متابولیکی کاتکولامینها در سلسله اعصاب مرکزی انسان پی برده شده است (۳۴).

قسمت ۳ ــ تشکیل آلکالوئیدهای ایزوکینولینی و شبه مرفینی در مراکز عصبی در اثر مصرف الکل

در سال ۱۹۷۰ دو تئوری همزمان از دو مرکز علمی امریکا بطور مستقل منتشر گردید که در آنها امکان تشکیل مواد آلکالوئیدی را در نسوج عصبی افراد الکلی مورد بحث قرار داده و وجود این آلکالوئیدها را بعنوان عوامل بیوشیمیائی اعتیاد بالکل معرفی کردند. cohen و Collins در تئوری پیشنهادی خود (۹) وابستگی فیزیکی بالکل Physical dependence را به تشکیل آلکالوئیدهای ایزوکینولین (TIQ) در مغز الکلیک‌ها نسبت دادند. از طرف دیگر Walsh و Davis (۲۴) تشکیل آلکالوئیدهای شبه مرفینی تتراهیدروپاپاورولین (THP), Tetrahydropapaveroline را در مراکز عصبی عامل اعتیاد بالکل پیشنهاد کردند.

هرچند که پیشنهاد فرضیه‌های فوق در سالهای اخیر

* MAO= Monoamin Oxidase

** COMT = Catechol - o - Methyl Transferase

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

تحولی در زمینه تحقیقات الکلیسم بوجودآورده ولی بطورکلی این تئوریها بدون سابقه نمیباشد . در ۱۹۶۱ برای اولین‌بار Mc Isaac (۴۵) پیشنهاد مشابهی را ارائه نموده بود .این دانشمند موفق شد که در ادرار مسمومین بالکل آلکالوئیدی‌ازدسته بتا کاربولین‌ها بنام متوکسی ــ تترا هیدروبتا کاربولین Tetrahydro-beta-carboline را که از ترکیب متوکسی تریپتامین (یکی از متابولیتهای طبیعی سروتونین) بااستالدهید حاصل میشود بدست آورد . چون این ماده اثراتی درسیستم عصبی بجا میگذارد (۴۷) McIsaac بیماریهای روانی حاصله از مصرف الکل را بتشکیل این ماده در سیستم عصبی افراد الکلی ارتباط داد .

البته هر یک از تئوریهای فوق متکی بتجربیات زیادی هستند که توسط گروههای پیشنهاد دهنده و دیگر محققین ارائه شده که بصورت زیر خلاصه میگردد .

تشکیل آلکالوئیدهای تتراهیدروایزوکینولین TIQ ساده

ایزوکینولینها آلکالوئیدهائی هستند که بطور طبیعی در بعضی از کاکتوسهای صحرائی یافت میشوند (۵۹) وبطور صناعی نیز تهیه گردیده‌اند (۱۹ و ۵۸) . ترکیب مستقیم استالدهید باآمینهای بیولوژیک بتشکیل TIQمنجر میگردد (۱۰) . TIQ های مربوط‌به E و NE در غده فوق کلیه گاو که تحت پرفوزیون با استالدهید قرار گرفته سنتز شده است (۹) .

بنظر میرسد که ترکیب کاتکولامینها با استالدهید و تولید آلکالوئیدهای مربوطه مطابق فرمول نشان داده شده در (شکل ۲) انجام می‌پذیرد (۹) . وجود این آلکالوئیدها در نسج برش داده شده غدهٔ فوق کلیه‌ای که در محلول استالدهید رقیق (در حد فیزیولوژیک)قرار داده شده بوسیله میکروسکپ فلوئورسانت تائید گردیده است (۱۱) . Collins و Cohen در غده فوق کلیه موشها ، TIQ های مشابهی که از ترکیب فرمالدهید با کاتکولامینها حاصل میشوند بدست آوردند (۱۶) . این دانشمندان غده فوق کلیه موش را با متانول در حرارت ۳۷ درجه نگاهداری کردند . دو دانشمند دیگر (۷۲) دوپامین رادیو اکتیو را در مجاورت الکل و لـه شده نسج کلیه و مغز قرار داده و موفق شدند که در شرایط متعارفی به بیوسنتز آلکالوئید مربوطه (سالسولینول Salsolinol) پی ببرند .

علاوه بر تجربیات فوق که بطور in-vitro انجام گرفته شواهد معتبر in-vivo نیز وجود دارد . Cohen و Collins بعد از تزریق پیاپی متانول بموشها برای مدت سه روز توانستند آلکالوئیدهای مربوطرا در غده فوق کلیه آنها مشاهده کنند (۱۲) . این پیدایش با نتایجی که collins و cohen (۱۶) با روش کروماتوگرافی صفحه‌ای TLC بدست آوردند تائید گردید . وجود این مواد در غدد فوق کلیه حیوانات الکلی با روش گاز کروماتوگرافی نیز به ثبوت رسیده است (۱۷) .

Bigdeli and Collins برای اولین بار وجـود سالسولینول را در قسمتهائی از مغز موشها که حاوی دوپامین بیشتری است Dopaminergic در تحت شرایط معینی ثابت کردند (۶) . این محققین جهت اینکه تشکیل سالسولینول یا TIQ های مشابه را در مغز حیوانات الکلی تائید کنند سعی نمودند که از متابولیسم آنها که بفوریت صورت میگیـرد جلوگیری کنند . بدین منظور ازپیروگالل که مهار کننده‌آنزیم COMTاست (۲۱)و از متابولیسمCA ها نیز جلوگیری مینماید استفاده نمودند . و در نتیجه موفق شدند که آلکالوئیـد سالسولینول را در مغز موشهائی که بهمراه الکل ۲۵۰میلیگرم در کیلوگرم پیروگالل دریافت کرده بودند نشان دهند (۶) .

Sandlers و همکارانش در ادرار بیماران‌پارکینسونی که تحت درمان بـا L-DOPA قرار گرفته بودند بـوجـود سالسولینول و THP پی برده (۵۶) و دریافتند که مصرف الکل باعث ازدیاد ترشح این آلکالوئیدها از ادرار بیماران میگردد . عده‌ای در مورد این گزارش اظهارنظر کرده و منشاء این آلکالوئیدها را از نسوج عصبی با تردید تلقی کرده‌اندو عقیده دارند که امکان تشکیل آنها در مجاری ادرار خیلی زیاد است (۱۵) . زیرا بعد از مصرف‌الکل استالدهید حاصله میتواند بسادگی با دوپامین که از مواد طبیعی ادرار است ترکیب شده و بسالسولینول تبدیل گردد .

تشکیل آلکالوئیدهای ایزوکینولینی کمپلکس و آلکالوئیدهای شبه مرفینی

این آلکالوئیدها از ترکیب مستقیم استالدهید با آمینها بوجود نمیآید بلکه مطابق (شکل ۳) آلدهید حاصله از متابولیسم دوپامین (۳و۴ــ دی‌هیدروکسی فنیل استالدهید) با یک ملکول دیگر دوپامین ترکیب شده و آلکالوئید THP

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

بوجود میآید (۳۷ و ۶۹). بعد از مصرف الکل وجود استالدهید بصورت مهار کننده همپا فعالیت آنزیم آلدهید دی هیدروژناز راکم کرده وباعث تجمع ۳و۴- دی‌هیدروکسی فنیل استالدهید میگردد. در نتیجهٔ افزایش این ماده سنتز THP تسریع میگردد. بطورکلی چون قدرت اکسیداسیون آلدهیدها در مغز کم است (۲۶) در نتیجه احتمال تجمع آلدهید فوق و تشکیل THP بخصوص در قسمتهائی از مغز که حاوی دوپامین بیشتر است dopaminergic افزایش مییابد. سئوالی که در مورد اصالت این تئوری پیش میاید در این است که اگر استالدهید بعنوان مهار کننده آنزیم آلدهیددی هیدروژناز باعث سنتز THP میگردد باید مهار کننده‌های‌دیگر این آنزیم مانند disulfiram که بعنوان داروی ترک‌اعتیاد مورد استفاده است خیلی بیشتر باعث سنتز THP بشود (۵۳) در حالیکه تابحال گزارشی حاکی از وجود چنین خواصی در مهار کننده‌های آنزیم فوق منتشر نشده است.

هرچند که متابولیسم دوپامین بطور طبیعی منجر به تشکیل THP نمیگردد ولی Holtz و همکارانش (۳۷) بعد از آمیختن دوپامین رادیواکتیو C^{14}-DA با میتوکندریهای سلولهای کبدی سنتز این ماده را گزارش کردند. شبیه همین نتیجه را Davis و همکارانش بعد از آمیختن C^{14}-DA با لله شده پایه مغزی Brain-stem بدست‌آوردند. این دانشمندان بدون افزودن استالدهید بمحیط مورد آزمایش مشاهده کردند که حدود ۴۷% رادیواکتیویته به THP منتقل گردیده و وقتی بمحیط استالدهید با غلظتهای مختلف (۰/۵ و ۱ و ۲ میلی مول) افزوده شد مشاهده گردید که نسبت THP رادیو اکتیو به ترتیب به ۵۸% و ۶۴% و ۶۵% رسید. در این تجربه‌علاوه بر THP مقداری سالسولینول نیز از ترکیب مستقیم دوپامین با استالدهید بدست آمد (۲۵). مخلوط NE در لله شده پایه مغزی موشها بتشکیل مشتق هیدروکسیله THP منجر گردید (۲۳). اگرچه در ادرار افراد مبتلی به پارکینسون که تحت درمان با L-DOPA قرار گرفته بودند به وجود THP پی بردند (۵۶) ولی در مغز حیوانات الکلی که سنتز سالسولینول در آن مسلم بود وجود THP مشاهده نگردید (۱۵). شاید مقدار THP سنتز شده در مغز حیوانات مورد آزمایش این مطالعه از حد حساسیت روش اندازه‌گیری (۱۰ نانوگرم در صد گرم نسج) کمتر بوده و بهمین دلیل بوجود آن پی برده نشده (۷).

Turner و همکارانش عدم موفقیت این دانشمندان را در یافتن THP در مغز حیوانات الکلی مربوط بمتابولیسم سریع این الکالوئیدها توسط آنزیم COMT دانسته و یا عقیده دارند که شاید ترکیب سریع و مستقیم استالدهید با CA ها تولید THP را کندتر کرده (۶۵). این محققین در تجربیات خود باین نتیجه رسیدند که مصرف الکل به تنهائی عامل تشکیل THP در مغز نیست بلکه در حیواناتیکه همراه الکل مقداری L-DOPA مصرف کرده‌اند سنتز این آلکالوئیدها مسلم گردیده.

رل آلکالوئیدها در اعتیاد بالکل و تئوریهای پیشنهاد شده

با تجربیات بدست آمده فوق استنباط میگردد که اتانول بطور مستقیم و غیرمستقیم در متابولیسم نوروآمینها اثر میگذارد و این اثر باعث تغییرات فیزیولوژیکی و روانی میگردد. بعلت سهولت تشکیل آلکالوئیدهای ساده در غدد فوق کلیه حیوانات که بعد از پرفوزیون استالدهید مشاهده میگردد. Cohen و Collins (۹) پیشنهاد کردند که امکان تشکیل این مواد در انتهای رشته‌های اعصاب سمپاتیک اشخاص الکلی وجود دارد ــ در نتیجه این مواد میتوانند بطور فعال از انتهای‌نورونها ترشح شده و تغییرات عصبی که دربیماران الکلی مشاهده میشود بوجود آید. این دانشمندان پیشنهاد کرده‌اند که حالاتی مانند وهم و خیال hallucinosis حمله seizures و لرز tremulousness که معمولاً در مرحله ترک اعتیاد دیده میشود مربوط به تقلیل همین آلکالوئیدها در سیستم‌های عصبی است. Amit & Stern (۲) پیشنهاد میکنند که TIQS حاصل از ترکیب کاتکولامینها و استالدهید در سیناپس‌ها فعالیتی شبیه NE دارند ــ باین معنی که TIQ های سنتز شده در شیار سیناپسی جذب یاخته پیش سیناپسی presynaptic شده و باین ترتیب سلول مزبور بتدریج بوجود TIQ که بصورت رابط عصبی Transmitter عمل مینماید عادت میکند. وقتی این عادت Adaptation تکمیل گردید عمل عصبی بدون وجود آن مختل میگردد. بنابراین سیستم عصبی احتیاج بدریافت مرتب الکل پیدا میکند تا بتواند نقص ارتباط عصبی را برطرف کند. قبلاً همین تئوری بصورت دیگری که "الکلیها دارای سیستم سمپاتیکی ناقص میباشند که امکان دارد با مصرف الکل نرمالیزه گردد" پیشنهاد شده بود (۲۷ و ۳۹).

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

Davis و Walsh (۲۴) اهمیت تشکیل THP و اثرات عصبی آنرا شرح داده و بعلت شباهت ساختمانی این ماده با مرفین و آلکالوئیدهای وابسته بآن (شکل ۳) پیشنهاد کرده‌اند که اعتیاد بالکل ممکن است بعلت سنتز این آلکالوئید در نسوج عصبی پیش بیاید.

یافته‌های مهمی که میتواند بطور جدی موید تئوریهای فوق باشند جمع‌آوری گردیده. خواص فیزیولوژیکی و فارما ـ کولوژیکی این مواد اکثرا" به فعالیت کاتکولامینها میباشد (۱۰). آلکالوئیدهای TIQ که از ترکیب DA و یا NE با فرمالدهید و استالدهید بدست میایند بوسیله Synaptosom های مغزی (۳۵) و انتهای اعصاب سمپاتیک در قلب (۴۴) جذب میگردند. در اعضای دیگر نیز مانند عنبیه Iris و غدد بزاقی و صنوبری (۴۴ و ۶۴) این خاصیت دیده شده. عمل جذب آلکالوئیدهای ایزوکینولین توسط سیناپتوزومها عینا" شبیه کاتکولامینها بوسیله مهارکننده‌های متداول مانندکوکائین و desmethyl-imipramine متوقف میگردد (۴۴ و ۴۹). از طرفی چون مشاهده شده که جذب کاتکولامینها در سیناپتوزومهای مغزی و سایر نسوج بوسیله TIQ جلوگیری میشود (۱۳) بنظر میرسد که سیستم جذبی این دو ماده در این یاخته‌ها شبیه یکدیگر باشند.

با میکروسکپ فلوئورسانت مشاهده شده که TIQ ها بعد از جذب در سلولهای presynaptic بصورت گرانولهای ذخیره‌ای درمیایند (۴۹) و همچنین با میکروسکپ الکترونی دیده شده که در عنبیه و غده صنوبری، الکالوئید ۶و ۷ ـ دی هیدروکسی TIQ در وزیکولهای کاتکولامینی ذخیره میگردد (۶۴).

آلکالوئیدهای TIQ علاوه بر اینکه در جذب کاتکولامینها بصورت competitive inhibitor عمل میکنند (۱) باعث آزادی آنها از گرانولهای موجود در یاخته‌های پیش سینابسی و دخول آنها به شیار سینابسی میگردد (۱ و ۳۵). Mytilineou (۴۹) و همکارانش ضمن تائید اثر فوق نشان دادند که افزایش کاتکولامینها در شیارهای سینابسی مربوط به کنترل برگشت آنها به یاخته‌های پیش سینابسی نیست.

Berzenoff و همکاران (۴) مشاهده کردند که تزریق TIQ های ۶و۷ ـ دی هیدروکسی در بطنهای جانبی مغز سبب دفع کاتکولامینها از انتهای اعصاب مغز میگردند.

Rahwan و همکارانش (۵۴) بمسئله پر اهمیت دیگری پی بردند و آن اینکه با تحریک غده فوق کلیه بوسیله استیل کلین یا کار با میل کلین TIQ ها همراه کاتکولامینها یکجا تخلیه میشوند و تخلیه آلکالوئیدها مانند کاتکولامینها بوجود یون کلسیم بستگی دارد.

با توجه بخواص فیزیولوژیکی فوق پیشنهاد گردیده (۱۰) که آلکالوئیدهای ایزوکینولین بعد از تشکیل در سیستمهای عصبی بصورت رابطهای کاذب False neurotran smitters فعالیت مینمایند.

این آلکالوئیدها از نظر خواص فارماکولوژیکی نیز با کاتکولامینها شباهت نزدیک دارند. مشاهده شده (۴۹) که ۶و۷ ـ دی هیدروکسی TIQ بعد از تحریک الکتریکی از انتهای اعصاب سمپاتیک چشم تخلیه میگردد. Simpson (۶۲) بطور invivo اثر مستقیم این الکالوئیدها را روی فشارخون و شدت ضربان قلب مشاهده نموده و گزارش کرد که اثرات فوق با مهار کننده‌های آلفا و بتا blockers & مانند کوکائین و ۶ ـ هیدروکسی دوپامین متوقف میگردد.

اثرات فارماکولوژیکی THP مانند sympathetic-/ ها بوده و بوسیله مهار کننده‌های receptors–/ (گیرنده /) کنترل میشوند (۴۳ و ۶۱) در حالیکه رزرپین بر این عمل آنها بی‌اثر است (۶۱). THP باعث تقلیل فشار خون همراه با ازدیاد جریان خون محیطی میگردد (۴۳). گزارشهای زیادی در باره خاصیت ضد گیرنده /در سالسولینول و THP منتشر گردیده (۳۰ و ۴۳). همچنین اثرات روانی این آلکالوئیدها مسلم شده است.

اخیرا" در مورد اثر اعتیادآور الکالوئیدهای ایزوکینولین گزارش پر اهمیتی توسط Myers منتشر گردیده. این دانشمند و همکارش نشان دادند (۴۸) که تزریق داخل بطنی سالسولینول بموشها باعث جلب علاقه شدید آنها بالکل گردید درحالیکه این حیوانات بطور عادی از الکل گریزانند. علاوه بر این همه علائم مسمومیت intoxication و withdrawal در آنها دیده شده.

Jefferson (۳۸) اثر الکل و متابولیت آنرا با اثر سالسولینول بر حرکات و رفتار هیجده نسل از موشهای انتخاب شده تحت شرایط یکنواختی مقایسه کرد و تشابه نزدیکی در اثر این مواد بر روی خواب حیوانات مشاهده کرد.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

جواب اینکه آیا مقادیر خیلی کم آلکالوئیدها که در حد نانوگرم تحت شرایط معینی در نسوج حیوانی سنتز میشوند (۱۵) از نظر فارماکولوژیکی موثر هست یا خیر بمطالعات بیشتری در این زمینه بستگی دارد. در حقیقت Simpson عقیده‌مند است که بهیچوجه مقادیر کافی از این آلکالوئیدها که بتواند دارای اثرات فارماکولوژیکی باشد در نسوج سنتز نمیگردد (۶۲). مثلا" اثر هیپوترمیک ۶و ۷ – دی هیدروکسی TIQ وقتی ظاهر میشود که غلظت آن در مغز حدود ۳/۵ میکروگرم درصد گرم نسج باشد (۴). همچنین اثر هیپرتانسیون داخل وریدی این آلکالوئید وقتی مشهود میگردد که مقدار غلظت آن به ۰/۱ میلیگرم درکیلوگرم نسج بالغ گردد. (۶۲).

LD-50 تزریق داخل صفاقی THP در موشها برابراست با ۸۵۰ میلیگرم در کیلوگرم (۶۱).

References

1. Alpers, H.S., Mc Laughlin, B.R., Nix, W.M., and Davis, V.E., Biochem. Pharmacol., 24; 1391 (1975)
2. Amit, S. and Stern, M.H., in "Biological Aspect of Alcohol Consumption", O. Forsander and K. Erikkson, eds.) PP 225-231, The Finish Foundation for Alcohol Studies, Helsinki, 1972
3. Anden, N.E., Carlson, A., Hillarp, N.A. and Magnusson, T., Life Sci., 4; 129 (1965)
4. Berzenoff, H.E., and Cohen, G., Neuropharmacology, 12; 1033 (1973)
5. Bigdeli, M.G., Ph. D. Thesis, Loyola University of Chicago, 1974
6. Bigdeli, M.G. and Collins, M.A., Biochem. Med. 12; 55 (1975)
7. Bigdeli, M.G. and Collins, M.A., Intern. Soc. Neurochem. (Tokyo) 4th meeting, 475 (1973)
8. Carlson, G. and Haggendal, J., Lancet ii, 889 (1967)
9. Cohen, G. and Collins, M.A., Science, 167; 1749 (1970)
10. Cohen, G. Biochem. Pharmacol. 25; 1123 (1976)
11. Cohen, G. Biochem. Pharmacol, 20; 1757 (1971)
12. Cohen, G., and Barrett, R., Fed. Proc., 28; 288 (1969)
13. Cohen, G., Heikkilia, R.E., Dembiec, D., Sange, S., Teitel, S. and Brossi, A., Eur. J. Pharmacol., 29; 292 (1974)
14. Collins, A.C., Cashaw, J.L. and Davis, V.E., Biochem. Pharmacol, 22; 2337 (1973)
15. Collins, M.A. and Bigdeli, M.G., Life Sci., 16; 585 (1975)
16. Collins, M.A., and Cohen, G., Fed. Proc., 29; 608 (1970)
17. Collins, M.A., Gordon, R., Bigdeli, M.G. and Rubinstein, J.A., Chem. Biol. Interact. 8; 127 (1974)
18. Collins, M.A., Rubinstein, J.A., Bigdeli, M.G. Gordon Jr, R. and Custod, J.T., in "Alcohol and Aldehyde Metabolizing System" (R.G. Thurman, T. Yometani, J.R. Williamson and B. Chance, eds.) PP 523-528, Academic Press, N.Y., 1974

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

19. Collins, M.A. and Kernozek, F.J., J. Heterocycl. Chem., 9; 1437 (1972)
20. Corrodi, H., Fuxe, K. and Hokfelt, T.J., J. Pharm. Pharmacol. 18; 821 (1966)
21. Crout, J.R. Biochem. Pharmacol., 6; 47 (1961)
22. Davis, V.E. Cashaw, J.L., McLaughlin and Hamlin, T.A., Biochem. Pharmacol. 23; 1877 (1974)
23. Davis, V.E., Brown, H., Huff, J.A. and Cashaw, J.L., J. Lab. Clin. Med. 69; 132 (1967)
24. Davis, V.E. and Walsh, M.G., Science, 167; 1005 (1970)
25. Davis, V.E., Walsh, M.G. and Yamanaka, Y., J. Pharm. Exp. Ther., 174; 401 (1970)
26. Deitrich, R.A., Biochem. Pharmacol., 15; 1911 (1966)
27. Docter, R.E. and Perkins, R.B., Quart, J. Stud. Alc., 22; 374 (1961)
28. Duritz, G. and Truitt, E.B., Biochem. Pharmacol. 15; 711 (1966)
29. Efron, D.H. and Gessa, G.L., Arch. Intern. Pharmacodyn., 142; 111 (1963)
30. Feller, D.R., Venkatraman, R. and Miller, D.D., Biochem. Pharmacol. 24; 1357 (1975)
31. Greenberg, R.S. and Cohen, G. J. Pharmacol. Exp. Ther, 184; 119 (1973)
32. Gursey, D., Wester, J.W. and Olson, R.E., J. Clin. Invest.; 38; 1008 (1959)
33. Haggendal, J. and Lindquist, M., Acta Pharmacol. Toxicol., 18; 278 (1961)
34. Haluska, P.V. and Hoffmann, P.C., Biochem. Pharmacol., 17; 1873 (1968)
35. Heikilla, R., Cohen, G. and Dembiec, D., J. Pharmacol. Exp. Ther. 179; 250 (1970)
36. Hillarp, N.A. Fuxe, K. and Dohlstrom, A., Pharmacol. Rev., 18;727 (1966)
37. Holtz, P. Stock, K. and Westerman, E., Nature (London), 203; 656 (1964)
38. Jefferson, J.W., Arch. Gen. Psychiat., 31; 681 (1974)
39. Kissin, B., Schinker, V. and Schinker, A., Quart. J. Stud. Alc., 20; 480 (1959)
40. Klingman, G.I. and Godall, M., J. Pharm. Exp. Ther., 121; 313 (1957)
41. Koplin, I., The Neurosience (G. Quarton, T. Melnechuk and E. Schmitt, Eds.) pp 427-432, Rockfeller University Press, N.Y. (1967)
42. Lahti, R.A. and Majchrowicz, E., Biochem. Pharmacol., 18; 535 (1969)
43. Lee, O.S., Mears, J.E., Miller, D.D. and Feller, D.R., Eur. J. Pharmacol., 28; 225 (1971)
44. Locks, S. Cohen G., Dembiec, D., J. Pharm. Exp. Ther., 187; 56 (1973)
45. Mc Isaac, W.M. Biochem. Biophys. Acta, 52; 607 (1961)
46. Mc Isaac, W.M., Post Grad. Med., 30; 111 (1961)
47. Mendelson, J.H., Ogata, M. and Mello, N.K., Fed. Proc., 28; 262 (1969)
48. Myers, R.D. and Melchior, C.L., Science, 196; 554 (1977)
49. Mytilineou, C., Cohen, G. and Barrett, R., Eur. J. Pharmach., 25; 390 (1974)
50. Ogata, M. Mendelson, J.H., Mello, N.K. and Majchrowicz, in "Recent Advances in Studies of Alcoholism", (M.K. Mello and J.H. Mendelson, Eds.) pp 140-172, Government Printing Office, Publ. No. (HSM) 71-9045, Washington, D.C. (1972)

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

51. O'Neill, P.J. and Rahwan, R.G., J. Pharm. Exp. Ther., 193; 513 (1975)

52. Perman, E.S., Acta Physiol. Scand., 43; 71 (1958)
53. Rahwan, R.G., Toxicol. Appl. Pharmacol., 34; 3 (1975)
54. Rahwan, R.G., O'Neill, P.J. and Miller, D., Life Sci., 14; 1927 (1974)
55. Rosenfeld, G., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 103; 144 (1960)
56. Sandler, M., Carter, S.B., Hunter, K.R. and Stern, G.M., Nature, (London), 241; 439 (1973)
57. Schenker, G.I., Kissin, B., Maynard, L.S. and Schenker, A.C., in "Biochemical Factors in Alcoholism", R.P. Maickel, Ed.) pp 39-52, Pergman, N.Y. (1967)
58. Schopf, C. and Bayerle, B. Ann. Chem. 513; 190 (1934)
59. Shamma, M. in "The isoquinoline Alkaloids: Chemistry and Pharmacology", PP, 1-89, Academic Press, N.Y. (1972)
60. Smith, A.A. and Gitlow, S. in "Biochemical Factors in Alcoholism" (R.P. Maickel Ed.) pp 53-59, Pergman, N.Y. (1967)
61. Simon, P., Goujet, M.A., Chermat, R. and Boissier, J.R., Therapie, 26; 1175 (1971)
62. Simpson, L.L., J. Pharm. Exp. Ther., 192; 365 (1975)
63. Tabakoff, B., Am. Chem. Soc., 166th. National Meeting
64. Tennyson, V.M., Cohen. G., Mytilineou, C. and Heikkila, R.E., Brain Res., 51; 161 (1973)
65. Turner, A.J., Baker, K.M., Algeri, S., Frigerio, A. and Garattini, S., Life Sci., 14; 2247 (1974)
66. Tytell, M. and Myers, R.D., Biochem. Pharmacol., 22; 361 (1973)
67. Von Wartburg, J.P. and Aebi, H., Helv. Med. Acta, 28; 89 (1961)
68. Walgren, H., Adv. Exp. Med. Biol., 35; 15 (1973)
69. Walsh, M.J., Davis, V.E., and Yamanaka, Y., J. Pharmacol. Exp. Ther., 174; 388 (1970)
70. Walsh, M.J. and Truitt, E.B., Fed. Proc., 67; 601 (1968)
71. Walsh, M.J., Truitt, E.B., and Davis, V.E., Mol. Pharmacol., 6; 416 (1970)
72. Yamanaka, Y., Walsh, M.J., and Davis, V.E., Nature, 227; 1143 (1970)

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]