

تحریک الکتریکی هسته دسته منزوی ، حساسیت بارورفلکس را در رت های معتاد به مورفین افزایش می دهد

دکتر علی اصغر پورشانظری* ، مهدی شریعتی** ، دکتر عبدالرحمن صریحی***

دریافت : ۸۳/۷/۲۵ ، پذیرش : ۸۳/۱۱/۵

چکیده:

مطالعات قبلی نشان داده اند که سیستم اویپوئیدهای درونی، حساسیت بارورفلکسها را در افراد وابسته به مورفین کاهش میدهند. هسته دسته منزوی (NTS) محل اصلی ختم نورونهای آوران بارورسپتورها میباشد. این مطالعه به منظور بررسی نقش هسته دسته منزوی بروی کنترل بارورفلکس در سیستم نوروکاردیواسکولار رت های معتاد به مورفین انجام گرفته است.

برای ایجاد وابستگی ، مورفین سولفات در یک جدول ده روزه به صورت درون صفاقی (i.p) به حیوانات تزریق شد سپس حیوانات با استفاده از یورتان (۱۵۰ mg i.v) به ازای هر صد گرم از وزن بدن) بیهوش شدند و با استفاده از کانول PE50 حاوی سالیین و هیپارین (200u/ml) شریان و ورید فمور سمت چپ کانول گذاری شد وبا استفاده از دستگاه استریوتاکسی به مشخصات NTS، الکترودهای تحریکی بر اساس اطلس پاکسینوس بدخل هسته وارد گردید و سپس تحریکات الکتریکی بدخل هسته اعمال شد. برای بررسی حساسیت بارورفلکس ها از فنیسل افرین (Phe) به عنوان داروی Vasoconstrictor استفاده شد تا افزایش ناگهانی فشار خون ایجاد شود سپس تغییرات ضربان قلب حاصله (ΔHR) در برابر تغییرات فشار متوسط شریانی اعمال شده (ΔMAP) به عنوان شاخصی از حساسیت بارورفلکس ها (BRS: Baroreflex Sensitivity) سنجیده شد.

بررسی نتایج حاصله نشان می دهد که حساسیت بارورفلکسها در گروه دریافت کننده مورفین نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است ($P < 0.05$). اعمال تحریکات الکتریکی به داخل هسته اثری بر روی فشار متوسط شریانی (MAP) و ضربان قلب (HR)، در موشهای سالم و معتاد به مورفین نداشته است. در حالیکه بعد از دریافت تحریک الکتریکی در هسته NTS، BRS نسبت به قبل افزایش یافته است ($P < 0.05$).

می توان چنین نتیجه گیری کرد که احتمالاً تحریکات الکتریکی در ناحیه NTS توانسته است منجر به تعدیل یا تقویت سیستم نوروترانسمیتری این ناحیه مثل سیستم گابالریژیک شوند که این امر به نوبه خود توانسته حساسیت بارورفلکس ها را افزایش دهد و در نتیجه این موشها قادر شده اند به نحو کار آمدی شوک حاصله از افزایش فشارخون در اثر تزریق PE را بخوبی کنترل کرده و تحمل بیشتری در برابر تغییرات فشار خون داشته باشند.

کلید واژه ها : حساسیت بارورفلکس / مورفین / موش / هسته دسته منزوی

* استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان (E-mail : aapoursha@yahoo.com)

** عضو هیأت علمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

*** استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

مقدمه :

مشکلات قلبی - عروقی در افراد معتاد یکی از عوامل مهم در مرگ و میر آنان مخصوصاً در حالت محرومیت از دارو می باشد و هیپرتانسیون چند روز بعد از محرومیت از دارو بروز می کند (۱). مصرف حاد مورفین نیز با اتساع عروق محیطی ، منجر به کاهش فشار خون سیستمیک می شود این اثر همراه با مهار رفلکس های بارورسپتوری و دپرسیون تنفسی گاهی منجر به ایست قلبی - تنفسی می گردد (۲).

علایم دراز مدت محرومیت از دارو که حتی تا ۳۰ هفته بعد از ترک مصرف رخ میدهد با علائمی نظیر هیپوتانسیون، برادیکاردی و کاهش حساسیت بارورفلکس ها به تغییرات فشار خون شریانی همراه است که در این دوره هر نوع شوک فشار خون می تواند خطر آفرین باشد (۳). فعالیت اتونومیک سیستم عصبی مرکزی نیز در اثر مصرف مورفین دچار تغییر می شود و به طوری که تزریق داخل وریدی مورفین فعالیت سمپاتیکی را با تاثیر بر روی گره سینوسی - دهلیزی و گره دهلیزی - بطنی کاهش میدهد که منجر به کاهش ضربان قلب و افزایش زمان هدایت سیگنال در گره دهلیزی بطنی و افزایش تحریک ناپذیری می شود (۴).

عروق مغزی اگر چه مستقیماً تحت تاثیر دوزهای درمانی مورفین قرار نمی گیرند اما دپرسیون تنفسی و احتباس گاز کربنیک ناشی از مصرف مورفین سبب اتساع عروق مغزی و افزایش فشار مایع مغزی - نخاعی می گردد (۵).

تحقیقات نشان داده اند که مصرف دراز مدت مورفین عملکرد طبیعی سیستم اعصاب مرکزی را دچار اختلال می کند اختلالات ایجاد شده در ناحیه وسیعی از مغز رخ می دهد که مراکز کنترل قلب و عروق نیز از این تغییرات مستثنی نبوده و عملکرد این مراکز نیز دستخوش تغییرات می گردد (۶). هسته دسته منزوی (NTS) یک ساختمان بزرگ و پیچیده و محل اصلی ختم پایانه ی فیبرهای آوران احشایی ساقه مغزی می باشد که در حقیقت مرکز جامعیت دادن به رفلکسهای احشایی به ویژه رفلکس های قلبی - عروقی می باشد که شروع این رفلکس ها عموماً از گیرنده های فشاری (بارورسیتورها) است که بوسیله اعصاب ۹ و ۱۰ کرانیال عصب دهی می شوند (۷). مواد میانجی متعددی در هسته NTS شناخته شده اند که گابا و گلوتامات از جمله مهمترین آنها می باشند و نقش آنها

در کنترل فشار خون بیشتر مورد بررسی قرار گرفته است (۸). از آنجا که ارتباطات نرونی متعددی بین NTS و سایر مراکز مغزی درگیر در تنظیم فشار خون از قبیل Parabrachial Nucleus (PBN)، هسته های Ventrolateral، بصل النخاع، Locus Cereolus، هسته های Raphe ، هیپوتالاموس و کورتکس وجود دارد، لذا تغییر در فعالیت نرونی این ناحیه می تواند به طور وسیعی فعالیت قلبی - عروقی را تحت تاثیر قرار دهد (۹).

تخریب هسته NTS منجر به کاهش کنترل بارورفلکسی فشار خون و به دنبال آن افزایش فعالیت سمپاتیکی و فشار خون شدید شده است (۱۰). لذا این هسته یکی از مراکز اصلی در تنظیم حساسیت بارورفلکس ها می باشد. استفاده از جریانات الکتریکی در سیستم اعصاب مرکزی نتایج رضایت بخشی را همراه داشته است به طوری که با این تحریکات توانسته اند علایم روانی مربوط به برخی بیماریها از قبیل اضطراب ، افسردگی و حتی تحمل دارویی را کاهش دهند. چنین تصور می شود که تحریکات الکتریکی اثرات خود را از طریق تقویت آزادسازی نوروترانسمیترها و نورمودولاتورها از بخش های مختلف مغزی به انجام می رسانند (۱۱).

مطالعات نشان داده اند که تحریک الکتریکی هسته NTS، منجر به تغییراتی در فعالیت کورتکس مغز و ایجاد یک EEG قابل مقایسه با امواج کوتاه موقع خواب گردیده است (۱۲). تحریکات الکتریکی و شیمیایی NTS جریان خون ناحیه ای را تغییر داده و حتی منجر به افزایش نوروترانسمیتر GABA در ناحیه PBN گردیده است (۱۳). در مجموع با توجه به این که مصرف دراز مدت مورفین با ایجاد اختلال در سیستم اعصاب مرکزی و مخصوصاً ناحیه NTS منجر به کاهش حساسیت بارورفلکسها و کاهش پاسخ دهی جبرانی سیستم قلب و عروق در افراد معتاد می گردد و از طرفی چون تحریکات الکتریکی قادر به تقویت سیستم نوروترانسمیترها و عملکرد نرونی می باشد، با توجه به موارد مذکور و نظر به اینکه تا کنون مطالعه ای در خصوص نقش NTS بر حساسیت بارورفلکسها در موشهای معتاد به مورفین صورت نگرفته است، لذا قصد داریم در این مطالعه تاثیر تحریک الکتریکی NTS بر حساسیت بارورفلکسها را بررسی نمائیم.

روش کار:

در این مطالعه از ۲۴ سر موش بزرگ آزمایشگاهی

لازم به ذکر است که جریان فقط از نوک الکتروده می توانست به بافت عبور کند و بقیه الکتروده بوسیله رزین عایق بندی می شد و سپس جریان الکتریکی تک فاز (Monophasic) با شدت ۱۵۰ میکرو آمپر، فرکانس ۲۰ هرتز و پهنای ۰/۵ ms بوسیله دستگاه تحریک کننده (Device Stimulator Type 2521 Stoelting USA) به بافت انتقال داده می شد. جهت اطمینان از میزان جریان قبل از انتقال جریان به بافت همیشه میزان آن توسط دستگاه اوسیلوسکوپ (8203 SAIRAN) کنترل می شد. تحریک بافت هر روز نیم ساعت قبل از آزمون خود تزریقی برای مدت ۲۰ دقیقه انجام می شد.

۶- ثبت فشار و ضربان: برای ثبت فشار کاتول شریانی حاوی سالیان و هپارین به ترانسدیوسر فشار متصل شد. منحنی فشار شامل فشارهای سیستولی، دیاستولی ثبت گردید و اطلاعات واصله از طریق یک تاکوگراف و یک آنالیزور با دستگاه Power lab ———— مورد پردازش قرار گرفت و ضربان قلب و فشار متوسط شریانی محاسبه شد.

۷- تزریق فنیل افرین: برای بررسی حساسیت بارورفلکسها از فنیل افرین (Phe) به عنوان داروی vasoconstrictor استفاده شد تا افزایش ناگهانی فشار خون ایجاد شود سپس تغییرات ضربان قلب حاصله Δ HRR در برابر تغییرات فشار متوسط شریانی اعمال شده (Δ MAP) به عنوان شاخصی از حساسیت بارورفلکسها (BRS (Baroreflex Sensitivity) سنجیده گردید (۱۰).

۸- کنترل جایگاههای تحریک در برشهای بافت شناسی (معیار خروج از طرح): جایگاههای تحریک در هسته NTS در انتهای هر آزمایش بوسیله تزریق پونتامین اسکی بلو به صورت Iontophoretic با اعمال یک جریان ثابت در موضع کاتول NTS نشاندار می شود (جریان 5 μ A به مدت ده دقیقه) بعد از انتهای آزمایش مغزها خارج شده با فرمالین ۱۰٪ فیکس و سپس با مقطع گیری با میکروتوم (Frozen Section) با ضخامت 40 μ m از ناحیه NTS صورت می گیرد. اسلایدهای تهیه شده با مشخصات اطلس پاکسینوس مقایسه و در صورت عدم انطباق، نتایج حاصله از دور محاسبات خارج گردید (۱۵).

۹- آزمون آماری: برای مقایسه بین میانگین ها قبل و بعد از اعمال تحریک الکتریکی از آزمون Paired t - test استفاده گردید.

(Rat) نر از نوع آلبینو، نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۵۰ گرم استفاده شد که همگی در شرایط استاندارد آزمایشگاهی در حیوانخانه دانشکده پزشکی نگهداری می شدند. رت‌ها به دو گروه دریافت کننده مورفین و گروه سالم یا کنترل تقسیم شدند. که طی مراحل زیر مورد آزمون قرار گرفتند.

۱- ایجاد وابستگی به مورفین: برای ایجاد وابستگی، پودر مورفین سولفات (شرکت تماد، ایران) در سالیان حل گردید و روزانه دو مرتبه در ساعت‌های ۸ صبح و ۲ بعد از ظهر در یک جدول ۱۴ روزه به صورت S.C. در حجم ۱ ml/kg تجویز گردید. دوز اولیه ۲۰ mg/kg بود و هر روز ۲۰ mg/kg اضافه شد تا به سقف ۱۰۰ mg/kg رسید. گروه کنترل با همان جدول زمانی سالیان دریافت کردند و در روز پانزدهم بقیه آزمایشات انجام پذیرفت (۱۴).

۲- بیهوشی: بیهوشی با استفاده از یورتان (۱۵۰ mg i.v) به ازای هر صد گرم از وزن) صورت پذیرفت و دوز مکمل (۱۰ میلی گرم به ازای هر صد گرم وزن بدن) نیز به هنگام نیاز استفاده شد کنترل تحمل بیهوشی با رفلکس Paw-pinch چک گردید.

۳- کاتول گذاری: برای تسهیل عمل تنفس در حین بیهوشی، کاتول PE240 در تراشه قرار گرفت و با استفاده از کاتول PE50 حاوی سالیان و هپارین (200u/ml) شریان و ورید فمور سمت چپ کاتول گذاری شد. کاتول وریدی جهت تزریق داروها و کاتول شریانی جهت ثبت فشار استفاده گردید. برای این منظور کاتول شریانی به ترانسدیوسر فشار متصل شد (۱۰).

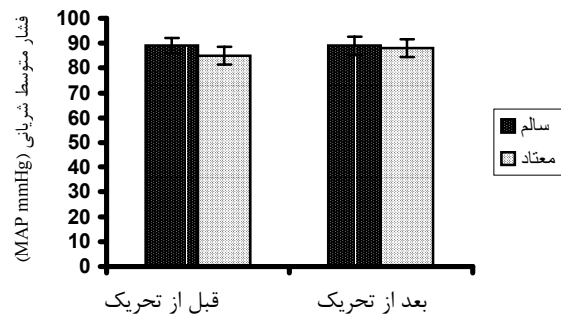
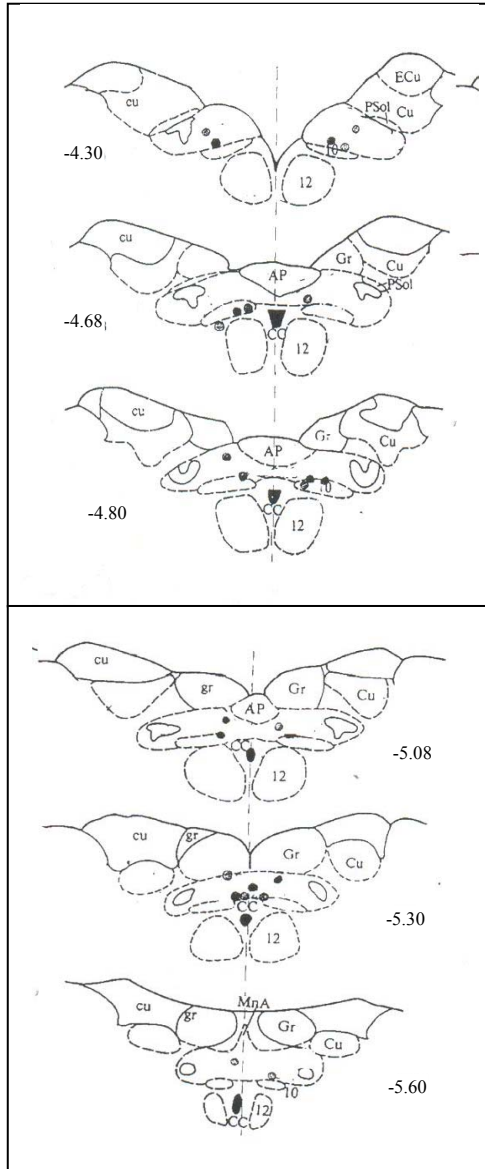
۴- دسترسی به هسته NTS جهت تحریک الکتریکی: بعد از مرحله کاتول گذاری حیوانات به دستگاه استریوتاکسی (Stoelting USA) منتقل شدند، آنگاه بعد از کرائیوتومی سطح خلفی مدولا آشکار گردید. با استفاده از اطلس پاکسینوس مشخصات هسته NTS ردیابی شد. نقطه Calamus Scriptorius به عنوان مرجع در نظر گرفته شد و از این نقطه با مشخصات NTS (۰/۳-۰/۶ میلیمتر جانبی از خط وسط، ۱-۰ میلیمتر قدامی- خلفی و ۰/۵-۱ میلیمتر خلفی- شکمی) الکترودهای تحریکی به طور دو طرفه به هسته وارد گردید (۱۵).

۵- اعمال تحریک الکتریکی در هسته NTS: در این تحقیق جهت تحریک الکتریکی هسته NTS از یک الکتروده دو قطبی از جنس استنلس استیل Co-axial bipolar stainless- steel با قطر ۹۰۰ میکرو متر استفاده گردید.

نتایج:

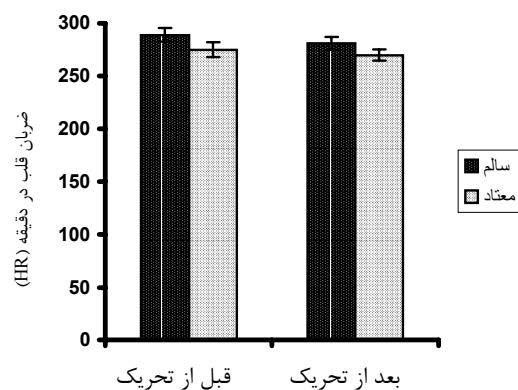
مقایسه شدند(شکل ۱) و از آنجا که مطابق شکل تمامی جایگاهها در محدوده مورد نظر بودند، لذا از تمامی نتایج بدست آمده استفاده گردید.

نتایج حاصله از اثرات تحریک الکتریکی بر روی فشار متوسط شریانی (MAP) در موشهای صحرایی سالم و معتاد به مورفین در نمودار ۱ مشخص شده است بر اساس این نتایج اعمال تحریکات الکتریکی به داخل هسته NTS اثری بر روی MAP نداشته است ($P=0.076$). هم چنین MAP بین موشهای صحرایی دریافت کننده مورفین و گروه سالم چه قبل و چه بعد از اعمال تحریکات الکتریکی تفاوتی مشاهده نشد ($P=0.083$).



نمودار ۱: مقایسه نمودار ستونی فشار متوسط شریانی (MAP) قبل از دریافت تحریکات الکتریکی در ناحیه (NTS) و بلافاصله بعد از دریافت تحریک در موشهای صحرایی سالم و معتاد به مورفین

نتایج مربوط به ضربان قلب (HR) نیز کاملاً مشابه نتایج اثر تحریکات الکتریکی بر روی MAP و بدون هر گونه تفاوت آماری در گروهها بود (نمودار ۲).



نمودار ۲: مقایسه نمودار ستونی ضربان قلب قبل از دریافت تحریکات الکتریکی در ناحیه (NTS) و بلافاصله بعد از دریافت تحریک در موشهای صحرایی سالم و معتاد به مورفین

شکل ۱: نمایش برشهای بافت شناسی دو طرفه از ناحیه NTS (مجموعه هسته های فوق) که در آن دایره های سیاه تو پر محل های دریافت تحریکات الکتریکی را نشان میدهند. اعداد منفی سمت چپ هر شکل فاصله برش را از خط interaural براساس اطلس پاکسینوس نشان میدهند.

AP= Area Postrema / Cu = Cuneate nucleus
Gr=Gracile nucle / gr= gracile fasciculus
MnA=Median Accessory / 12 =Hypoglossal Nucleus

نمودار ۳ حساسیت بارورفلکسها (BRS) را قبل از دریافت تحریکات الکتریکی در ناحیه NTS و بلافاصله بعد از دریافت

جهت کنترل جایگاههای تحریک در برشهای بافت شناسی اسلایدهای تهیه شده با مشخصات اطلس پاکسینوس

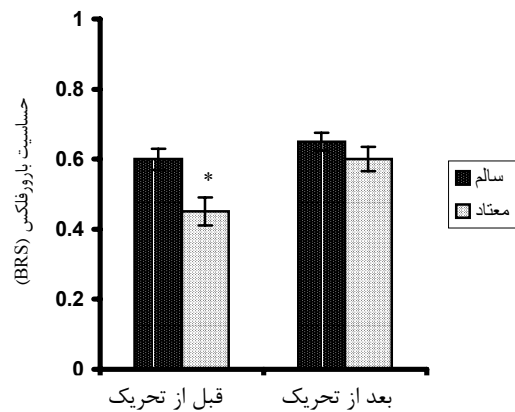
که رهایش آنها تحت اثر گیرنده های اوبیوئیدی مثل گیرنده های مو و دلتای مورفین، کاهش می یابد معمولاً طیف اثر مخدرها بر روی مغز وسیع بوده به طوری که حتی نواحی اتونومیک مغزی مثل NTS که در تنظیم فعالیت های قلبی - عروقی نقش دارند در اثر مصرف مورفین دچار اختلال عملکرد می شوند (۱۹).

هسته NTS به عنوان یک ساختمان بزرگ و پیچیده، در محل ختم پایانه فیبرهای آوران احشایی ساقه مغز و فیبرهای آوران بارورسپتورها و کمو رسپتورها شناسایی شده است (۸). به طوریکه تغییر در عملکرد این ناحیه فعالیت قلبی - عروقی را تغییر می دهد (۱۰، ۱۳). به طوری که تحریکات الکتریکی منجر به کاهش فشار خون و ضایعه الکتریکی منجر به افزایش فشار خون شده است در تحقیق حاضر نیز برای بررسی نقش هسته NTS، بوسیله اعمال تحریکات الکتریکی به داخل این هسته، تغییراتی در عملکرد هسته ایجاد شد تا اثر این عوامل بر روی کنترل قلبی و عروقی در موشهای دریافت کننده مورفین بررسی شود.

بررسی نتایج حاصله نشان می دهد که اعمال تحریکات الکتریکی به داخل هسته اثری بر روی فشار متوسطه شریانی MAP و ضربان HR در موشهای سالم و معتاد به مورفین نداشته است. این نتایج با نتایج حاصل از پژوهشهای Wen BL و همکارانش مشابه می باشد (۱۳) و موید نقش برتر NTS در کنترل قلبی - عروقی می باشد. در بررسی حساسیت بارورفلکس ها (BRS) مشخص شد که مصرف دراز مدت مورفین BRS را در موشهای معتاد در مقایسه با گروه شاهد کاهش داده است.

این بخش از نتایج نیز با نتایج بدست آمده از سایر محققان سازگاری دارد و به همین دلیل است که تحمل افراد معتاد به مورفین در برابر شوکهای حاصل از افت شدید فشار خون یا افزایش ناگهانی فشار خون بسیار کمتر از افراد عادی می باشد. اما نکته جدید و حائز اهمیت در این طرح نقش اعمال تحریکات الکتریکی در هسته NTS می باشد که باعث تقویت BRS در گروه دریافت کننده مورفین شده است. به طوری که BRS در موشهای معتاد بعد از دریافت تحریکات الکتریکی کاملاً در محدوده طبیعی و در حد BRS موشهای سالم شده است. تحقیقات انجام شده در زمینه نقش تحریکات الکتریکی در تغییر عملکرد سیستم عصبی نتایج جالبی را در بر داشته است.

تحریک در موشهای صحرائی سالم و معتاد به مورفین نشان می دهد. قبل از دریافت تحریک، BRS در گروه دریافت کننده مورفین کمتر از گروه شاهد (سالم) می باشد ($P < 0.05$) بعد از دریافت تحریک الکتریکی در هسته NTS بین گروه سالم و معتاد به مورفین تفاوتی مشاهده نمی شود که نشان دهنده افزایش حساسیت بارورفلکسها نسبت به قبل از دریافت تحریکات در گروه معتاد میباشد ($P < 0.05$).



نمودار ۳: نمودار ستونی حساسیت بارورفلکس

(Baroreflex Sensitivity = $\Delta HR / \Delta MAP$) قبل از دریافت

تحریکات الکتریکی در ناحیه (NTS) و بلافاصله بعد از دریافت

تحریک در موشهای صحرائی سالم و معتاد به مورفین

(* $P < 0.05$ نشان دهنده تفاوت آماری قبل از تحریک، بین موشهای

صحرائی سالم و معتاد می باشد)

بحث:

اعتیاد یک حالت روانی، جسمانی، ناشی از اثر متقابل ارگانیزم زنده می باشد که با پاسخهای رفتاری و یا پاسخهای دیگر مشخص می شود به طوری که فرد همیشه مجبور به استفاده مداوم یا مقطعی به منظور ایجاد آثار روانی و گاهی جلوگیری از ناراحتی های ناشی از غیاب آن می باشد (۱۶). عوارض قلبی - عروقی از جمله عوارض ناخواسته ای است که هم در مصرف حاد و مزمن مصرف مورفین مشاهده شده و در صورت محرومیت از مصرف دارو نیز این عوارض تشدید می شوند (۱۷).

مصرف دراز مدت مورفین عملکرد اعصاب مرکزی را دستخوش تغییراتی می کند که رهایش نوروترانسمترها را مهار می کند که این تغییرات در پیدایش وابستگی نسبت به مورفین نقش دارند (۱۸). دوپامین، سرتونین و به میزان کمتری نوراپی نفرین و گابا از جمله مواد میانجی هستند

mechanism. New York: Academic press, 1977: 237-40.

6. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving. *Brain Res Rev* 1993;18: 247-291.
7. Ganong WF. Cardiovascular regulatory mechanism. *Text book of physiology*. New York: Mc Grow-Hill 2003; 31: 599-613.
8. Seagard JL, Dean C. Neurochemical transmission of baroreceptor input in nucleus tractus solotarius. *Brain Res Bull* 2000; 51(2):111-117.
9. Kaplan HI, Sadock JB. Neurophysiology and neurochemistry. *Text book of psychiatry*: Philadelphia: A Wolters Klower , 2003;3:2-96.
10. Biagioni I, Jobe J. Baroreflex failure in a patient with central nerveus system lesions involving the nucleus tractus solotarii. *J Hypertension* 1994; 23(4): 491-495.
11. Padjen AL, Dongier M, Malec T. Effects of cerebral electrical stimulation on alcoholism. *Alcoholism: Clin Exp Res* 1995;19 (4):1004-1010.
12. Golanvo EV, Reis DJ. Neurons of the nucleus tractus solotarii synchronize the EEG and elevate cerebral blood flow via a novel medullary area. *Brain Res* 2001;892: 1-12.
13. Wen BL, Julie YH. GAB Aergic neurotransmission at the nucleus tractus solitarii in the suppression of reflex bradycardia by parabrachial nucleus. *Synapse*, 2001 ;42(1): 27-39.
14. Diana M, Montoni AL, Pistis M. Lasting reduction in mesolimbic dopamine neural activity after morphine withdrawal. *Eur J Neuroscience* 1999; 11: 1037-1041.
15. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. New York: Academic press, 1998.
16. Jaffe JH. Current concepts of addiction. New York: Raven 1992; 1-21.
17. Martinez MD, Milanes MV, Laorden MN. Implication of the signal transduction pathways in the enhancement of noradrenaline turnover induced by morphine withdrawal in the heart. *Eur J Pharmacol* 2003 Jun;471(2): 113-9.

در سال ۱۹۹۵ Mcquade و همکارانش نشان دادند که تحریکات الکتریکی Subthreshold در ناحیه هسته سجافی منجر به رهائش مواد میانجی از جمله سرتونین می شود (۲۰). نتایجی مشابه نیز به وسیله Houdouin و همکارانش در سال ۱۹۹۱ نشان داده شد از طرفی ایجاد ضایعه الکتریکی در هسته های مغزی رهائش مواد میانجی را کاهش می دهد (۲۱). کاربرد تحریکات الکتریکی در درمان صرع (۲۲) و اختلالات رفتاری ناشی از اعتیاد و الکلیسم نیز شرح داده شده است اثرات مثبت تحریکات الکتریکی در کاهش وابستگی به الکل و اوبیوئیدها و ایجاد خلق و خوی مثبت در هنگام ترک مصرف دارو نشان داده شده است (۱۱،۱۲).

لذا با نتایج بدست آمده از این مطالعه و سایر تحقیقاتی که به آنها اشاره شد می توان چنین نتیجه گیری کرد که احتمالاً تحریکات الکتریکی در ناحیه NTS توانسته اند منجر به تعدیل یا تقویت سیستم نروترانسمتری این ناحیه مثل سیستم گابارژیک شوند که این امر به نوبه خود توانسته حساسیت بارورفلکس ها را افزایش دهد و در نتیجه این موشها قادر شده اند به نحو کار آمدی شوک حاصله از افزایش فشارخون در اثر تزریق Phe را بخوبی کنترل کرده و تحمل بیشتری در برابر تغییرات فشار خون داشته باشد.

سپاسگزاری :

این تحقیق با حمایت های مالی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان انجام شده است، لذا بر خود لازم میدانیم از تمامی افرادی که با ما همکاری داشته اند تشکر نمائیم.

منابع :

1. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 8th ed. New York : McGraw-Hill, 2001.
2. Smart D, Lambret D, The stimulatory effects of opioids and their possible role in the development of tolerance. *Tips* 1996; 17:264-268.
3. Wikler A. Neurochemical mechanisms of opiates. *Arch Neurol* 1992; 67: 672-484.
4. Carter JR, Sauder CL, Ray CA. Effect of morphine on sympathetic nerve activity in human. *J App Physiol* 2002 Nov; 93(5):1764-9.
5. Blum K. Alcohol and opiates neurochemical and behavioral

18. Koob GF, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 1988;242: 715-725.
19. Blum K. Alcohol and Opiates neurochemical and behavioral mechanism. New York : Academic press 1977: 237-40.
20. Mcquade R, Cowen PJ, Sharp T. Effect of electrical stimulation of the DRN and MRN on 5-HT release in rat forebrain in vivo. *Brain Res Assoc* 1995 ;12: 55-64.
21. Houdouin F, Cespuglio R, Jouvet M. Effects induced by electrical stimulation of the nucleus raphe dorsalis upon hypothalamic release of 5-hydroxyindole compound and sleep parameters in the rat. *Brain Res* 1991; 565: 48-56.
22. Shetter A, Baltuch G. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *J Epilepsy* 2004;45(4): 346-354.