مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان- جلد ۹، شماره۱ (پیاپی ۲۵) ، پائیز ۱۳۸۶

بررسی اثرات آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های اپیوئیدی بر فعالیت‌های اپی‌لپتیک خود بخودی در برش‌های هیپوکامپ

محمد حسین اسماعیلی *(Ph.D)، هاشم حق دوست یزدی(Ph.D)، نعمت ا...غیبی (Ph.D)

دانشگاه علوم پزشکی قزوین، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

چکیده

سابقه و هدف: اپیوئیدها دارای اثرات پیچیده و متناقضی بر روی فعالیت‌های اپی‌لپتیک می‌باشند به‌طوری که بسته به نوع و شرایط آزمایش هم اثرات ضد اپی‌لپتیک و هم اثرات تشدید کننده اپی‌لپسی برای آن‌ها گزارش شده است. گزارش شده است که دوزهای پایین مرفین اثرات ضد اپی‌لپسی دارد در حالی که دوزهای بالای آن اپی‌لپسی را تشدید می‌کند. قطع ناگهانی مصرف مرفین می‌تواند باعث بروز یک اپی‌لپسی موقت شود. در این مطالعه اثرات اگونیست‌ها و انتاگونیست‌های گیرنده‌های اپیوئیدی بر فعالیت‌های اپی‌لپتیک خود بخودی در برش‌های هیپوکامپ موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: برش های ۴۰۰ میکرومتری از مغز موش‌های ۱۰ تا ۲۵ روزه نژاد ویستار تهیه و برای مدت یک ساعت داخل مایع مغزی نخاعی اکسیژنه معمولی قرار گرفتند. جهت ایجاد امواج اپی‌لپتیک در برش‌ها از مایع مغزی نخاعی مصنوعی منیزیم کم (low-Mg2+ ACSF) استفاده گردید. ثبت از ناحیه CA1 هیپوکامپ قبل و بعد از tetanization و همینطور قبل و بعد از کاربرد داروها صورت گرفت. تغییر در جزئیات پتانسیل های زمینه از قبیل فرکانس و دامنه و دوام موج و الگوی امواج به کمک برنامه نرم افزاری Clamp fit مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: DAMGO و Dyn-A به ترتیب به عنوان آگونیست‌های گیرنده‌های μ و κ در غلظت ۱۰ میکرومول باعث افزایش معنی‌دار تعداد و مدت فعالیت‌های اپی‌لپتیک شد در حالی که B-FNA و nor-BNI به عنوان آنتاگونیست‌های گیرنده‌های μ و κ در غلظت ۱۰ میکرومول باعث معکوس شدن این روند و تضعیف اپی‌لپسی شد. DPDPE به عنوان اگونیست گیرنده δ در غلظت ۱۰ میکرومول باعث تضعیف معنی‌دار تعداد و مدت فعالیت‌های اپی‌لپتیک شد و NTI به عنوان آنتاگونیست آن در غلظت ۱۰ میکرومول بر عکس باعث افزایش فعالیت‌های اپی‌لپتیک هیپوکامپ شد.

نتیجه‌گیری: نتایج ما نشان می‌دهد که احتمالاً اثرات اپی‌لپتیک مرفین از طریق گیرنده‌های μ و κ اثرات ضد اپی‌لپتیک آن از طریق گیرنده δ اعمال می‌گردند.

واژه‌های کلیدی: گیرنده اپیوئیدی، اپی‌لپسی، CA1 هیپوکامپ، فعالیت اپی‌لپتیک خودبخودی.

مقدمه

کاهش فعالیت سیستم‌های نوروترنسمیتری مهاری یا

*نویسنده مسئول، تلفن: ۳۳۳۶۰۰۱ - ۰۲۸۱ نمابر: ۳۳۳۶۰۰۷ - ۰۲۸۱

Email: esmail66@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۸۶/۹/۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۶/۱۱/۲۴

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]

افزایش فعالیت سیستم‌های نوروترنسمیتری تحریکی مغز باعث شروع اپی‌لپسی می‌شود. در یکی از دو حالت زیر اپی‌لپسی بوجود می‌آیید : ۱) کاهش فعالیت سیستم گاباارژیک یا ۲) افزایش فعالیت سیستم گلوتامینرژیک[۱و۲]. در فرضیه گابا چنین عنوان می‌شود که کاهش فعالیت گیرنده GABA-A باعث ایجاد اپی‌لپسی می‌شود به همین خاطر بلوک مستقیم گیرنده GABA-A به وسیله بیکوکولین باعث ایجاد اپی‌لپسی نوع تونیک کلونیک می‌شود [۳و۴]. اپیوئیدها دارای اثرات پیچیده و متناقضی بر روی فعالیت‌های اپی‌لپتیک می‌باشند به طوری که بسته به نوع و شرایط آزمایش هم اثرات ضد اپی‌لپتیک و هم اثرات تشدید کننده اپی‌لپسی برای آن‌ها گزارش شده است. به نحوی که مرفین اپی‌لپسی ایجاد شده به وسیله روش کیندلینگ (شوک الکتریکی) را تضعیف و بر عکس اپی‌لپسی ایجاد شده به وسیله بیکوکولین را تشدید می‌کند [۵و۶]. بعلاوه آزمایشات تکمیل کننده نشان داد که پارامتر غلظت نیز در ارتباط با اثرات مرفین بر اپی‌لپسی اهمیت دارد به گونه‌ای که غلظت کم مرفین اثر تضعیف کننده بر روی اپی‌لپسی دارد در حالی که غلظت بالای آن اثر تشدید کننده دارد [۷ و ۸ و۹]. به‌طور مشابه تزریق حاد آن به درون بطن‌های مغز یا به درون بافت مغز باعث تشدید اپی‌لپسی می‌شود [۷] و تزریق مزمن آن باعث افزایش حساسیت (Susceptibility) نسبت به اپی‌لپسی در موش‌های بالغ می‌شود [۱۰و۱۱] مرفین همچنین بر روی گیرنده نروترنسمیترهای تحریکی به ویژه گیرنده NMDA و Kainic acid اثر دارد به طوری که دوز منفرد با غلظت کم مرفین رفتارهای اپی‌لپتیک و biting ایجاد شده به وسیله NMDA را مهار می‌کند و برعکس دوز مزمن با غلظت بالای آن اپی‌لپسی ایجاد شده به وسیله NMDA را تشدید می‌کند. بعلاوه در سندرم ترک اعتیاد گیرنده NMDA بشدت فعال می‌شود و اپی‌لپسی موقت ایجاد می‌کند [۱۲و۱۳و۱۴و۱۵و۱۶و۱۷]. نتایج ما (مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی قزوین در دست چاپ) نیز نشان داد که غلظت کم مرفین (10 μM) فعالیت‌های اپی‌لپتیک را مهار و تضعیف می‌نماید در حالی که غلظت متوسط و بالای مرفین (100 μM و 30) آن را به صورت وابسته به دوز تشدید می‌کند و این اثرات تشدید کننده مرفین کاملاً به وسیله نالوکسان (10 μM) مهار می‌شود. با این وجود هنوز مکانیسم عمل مرفین و اینکه از طریق کدام گیرنده خود این کار را می‌کند مشخص نیست. مرفین از طریق گیرنده μ و δ خود از طریق تغییر نفوذ پذیری کانال پتاسیمی باعث ایجاد بی دردی، دپرسیون تنفسی، میوزیس، کاهش حرکات دستگاه گوارشی، سرخوشی (Euphoria) و افزایش فعالیت‌های حرکتی می‌شود و از طریق گیرنده کاپا از طریق تغییر نفوذپذیری کانال کلسیمی باعث بروز اثرات خواب آور (Sedative) می‌شود [۱۸]. به هر حال هنوز مطالعه‌ای در ارتباط با اثرات اگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های اپیوئیدی بر فعالیت‌های اپی‌لپتیک خود بخودی هیپوکامپ و مغز انجام نگرفته است و هدف مطالعه اخیر بررسی اثرات اگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های اپیوئیدی بر روی مدل invitro ایجاد اپی‌لپسی خودبخودی به کمک low-Mg2+ ACSF در برش‌های هیپوکامپ موش‌های جوان است.

مواد و روش‌ها

آماده سازی برش‌های مغزی. این تحقیق بر روی برش‌های مغزی موش های ۱۰تا ۲۵ روزه از نژاد ویستار انجام گرفت. حیوانات ابتدا به وسیله هالوتان بی‌هوش و سپس سر حیوان از بدن جدا و بلافاصله مغز از داخل آن خارج می‌شد و به مدت ۵ دقیقه داخل مایع مغزی نخاعی سرد که دائماً اکسیژنه می‌شد قرار می‌گرفت. این محلول دارای (in mM): 26 NaHCO3 , 2.5 KCl, 1.8 CaCl2 , 0.9 MgCl2 , 1.25 NaH2PO4 , 125 NaCl and 10 glucose بود. در مرحله بعد دو نیمکره مغز در خط midsagittal با یک برش از هم جدا می‌شدند. پس از جدا کردن کرتکس خلفی و مخچه، قسمت قدامی مغز (forebrain) بر روی یک بلوک آلومینیومی با زاویه ۱۲ درجه به کمک چسب cyanoacrylate در ویبروتوم (Series 1000, Technical products international, St. Louis, MO) تثبیت شده و برش‌های

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]

۴۰۰ میکرومتری از مغز تهیه می‌شد. برش‌ها برای مدت یک ساعت داخل مایع مغزی نخاعی اکسیژنه معمولی قرار می‌گرفتند. بعد از آن برش‌ها جهت ثبت فعالیت‌های الکتریکی ناحیه CA1 هیپوکامپ آن‌ها به محفظه ثبت (chamber) منتقل می‌شدند. جهت ایجاد امواج اپی‌لپتیک در برش‌ها از مایع مغزی نخاعی مصنوعی منیزیم کم (low-Mg2+ ACSF) استفاده شد که ترکیبات آن عبارت بودند از:

in mM: 125 NaCl, 26 NaHCO3, 5 KCl, 1.8 CaCl2, 0.25 MgCl2, 1.25 NaH2 PO4 and 10 glucose.

دارو های مورد استفاده در این تحقیق همگی از شرکت سیگما خریداری شدند.

ثبت فعالیت های الکتریکی: برای ثبت پتانسیل‌های میدانی خارج سلولی (Extracellular field potentials) نورون‌های پیرامیدال ناحیه CA1 هیپوکامپ از پیپت شیشه‌ای پرشده با NaCl (150 mM) که میزان مقاومت آن ۳ تا ۵ MW بود استفاده گردید. تمام آزمایشات در دمای ثابت ۳۲/۳ درجه سانتیگراد صورت گرفت. فعالیت‌های الکتریکی هیپوکامپ به کمک آ مپلی فایر نوع Axoclamp-2A تقویت و در 3kHz فیلتر می‌گردید. دریافت و تبدیل و آنالیز اطلاعات به کمک برنامه نرم افزاری pClamp version 8 صورت گرفت. ثبت از هیپوکامپ قبل و بعد از tetanization و همین طور قبل و بعد از کاربرد داروها ادامه داشت. تغییر در پتانسیل‌های فیلد از قبیل فرکانس(frequency) و آمپلی‌تیود (amplitude) و مدت امواج (duration) و الگوی امواج به کمک برنامه نرم افزاری Clampfit مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. امواج اپی لپتیک خودبخودی ماندگار (Sustained spontaneous epileptiform discharges) هر ۱۰دقیقه یک بار تکرار می‌شدند. بعد از آنکه این امواج ۱۰ بار تکرار می‌شدند مرفین یا نالوکسان استفاده می‌شد.

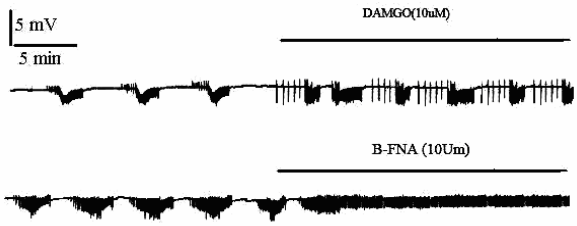
مدت زمان ظهور امواج اپی‌لپتیک به عنوان ictal) (activity درون گروه‌ها قبل و بعد از کاربرد به کمک آنالیز واریانس یک طرفه(ANOVA) و pair t test با هم مقایسه شدند و سطح معنی‌داری در این حالات P<۰/۵۰ در نظر گرفته شد.

نتایج

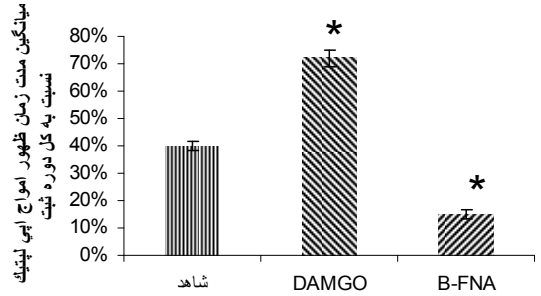
در این مرحله پارامترهای فرکانس، مدت زمان و دامنه (Amplitude, duration , frequency) دوره‌های ictal activity و interictal activity قبل و بعد از کاربرد داروها مورد ارزیابی قرار گرفت ولی در بین آنها فقط پارامتر مدت زمان ظهور امواج اپی‌لپتیک نسبت به کل دوره ثبت قبل و بعد از کاربرد داروها مورد ارزیابی بیش‌تر قرار گرفت.

الف) نتایج ارزیابی گیرنده میو(μ) اپیوئیدی :

اضافه کردن DAMGO به عنوان آگونیست گیرنده μ در غلظت (10 μM) به مایع مغزی نخاعی مصنوعی منیزیم کم (low-Mg2+ ACSF) باعث افزایش معنی‌دار مدت زمان ظهور امواج اپی‌لپتیک در برش‌های هیپوکامپ نسبت به کل دوره ثبت شد در حالی که اضافه کردن B-FNA به عنوان آنتاگونیست گیرنده μ در غلظت (۱۰ μM) برعکس باعث کاهش معنی‌دار مدت زمان ظهور امواج اپی‌لپتیک هیپوکامپ شد. (شکل۲و۱).



شکل۱. اثرات DAMGO و B-FNA (آگونیست و انتاگونیست گیرنده μ) بر امواج اپی‌لپتیک خودبخودی هیپوکامپ.



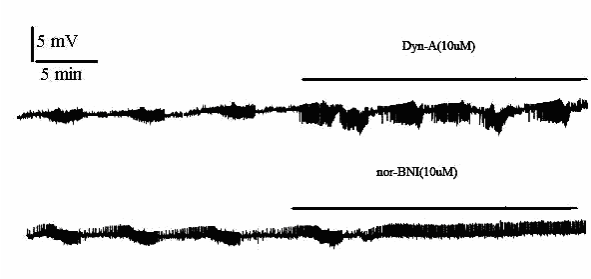
شکل۲. اثرات DAMGO (10uM) و B-FNA (آگونیست وآنتاگونیست گیرنده میو) بر میانگین مدت زمان ظهور امواج اپی لپتیک هیپوکامپ نسبت به کل دوره ثبت. (* نشانگر اختلاف معنی دار با دوره شاهد است P<0/05).

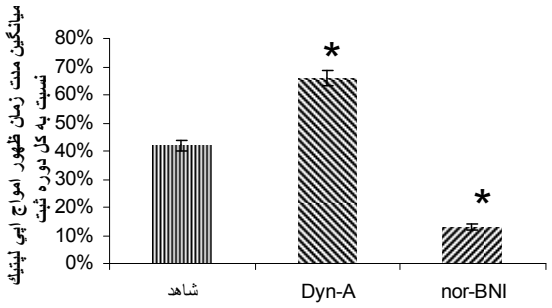
ب) نتایج ارزیابی گیرنده K اپیوئیدی:

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]

اضافه کردن Dyn-A به عنوان آگونیست گیرنده K در غلظت (10 μM) به مایع مغزی نخاعی مصنوعی منیزیم کم (low-Mg2+ ACSF) باعث افزایش معنی‌دار مدت زمان ظهور امواج اپی‌لپتیک هیپوکامپ نسبت به کل دوره ثبت شد در حالی که nor-BNI به عنوان آنتاگونیست گیرنده K در غلظت (10 μM) برعکس باعث کاهش معنی‌دار مدت زمان ظهور امواج اپی‌لپتیک هیپوکامپ شد (شکل۴و۳).

شکل۳. اثرات Dyn-A وnor-BNI (آگونیست و آنتاگونیست گیرنده κ) بر امواج اپی لپتیک خودبخودی هیپوکامپ.

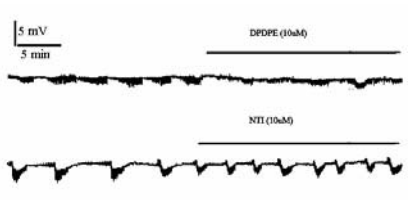




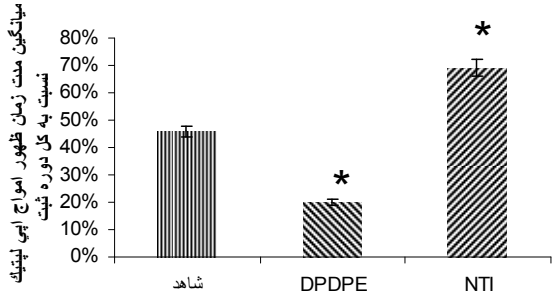
شکل ۴. اثرات Dyn-Aوnor-BNI (آگونیست و آنتاگونیست گیرنده κ) بر میانگین مدت زمان ظهور امواج اپی لپتیک هیپوکامپ نسبت به کل دوره ثبت . (* نشانگر اختلاف معنی دار با دوره شاهد است P<0/05)

ج) نتایج ارزیابی گیرنده δ اپیوئیدی:

اضافه کردن DPDPE به عنوان اگونیست گیرنده δ در غلظت (10 μM) به مایع مغزی نخاعی مصنوعی منیزیم کم (low-Mg2+ ACSF) برخلاف آگونیست گیرنده‌های μ و کاپا باعث کاهش معنی‌دار مدت زمان ظهور امواج اپی‌لپتیک و در نتیجه باعث تضعیف اپی‌لپسی در هیپوکامپ شد در حالی که NTI به عنوان آنتاگونیست گیرنده δ در غلظت (10 μM) برخلاف آنتاگونیست گیرنده‌های μ و کاپا برعکس باعث افزایش فعالیت‌های اپی‌لپتیک هیپوکامپ می‌شود (شکل ۵ و۶).



شکل ۵. اثرات DPDPE و NTI آگونیست و آنتاگونیست گیرنده δ) بر امواج اپی لپتیک خودبخودی هیپوکامپ.



شکل۶. اثرات DPDPE و NTI آگونیست و آنتاگونیست گیرنده δ بر میانگین مدت زمان ظهور امواج اپی لپتیک هیپوکامپ نسبت به کل دوره ثبت . (* نشانگر اختلاف معنی دار با دوره شاهد است P<0/05).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج ما نشان می‌دهد که اگونیست‌های گیرندهای اپیوئیدی μ و κ فعالیت‌های اپی‌لپتیک هیپوکامپ را تشدید می‌کنند در حالی که آگونیست گیرنده δ آن را بلوک و تضعیف می‌کند. برعکس، آنتاگونیست‌های گیرندهای اپیوئیدی μ و κ فعالیت‌های اپی‌لپتیک را بلوک و تضعیف می‌کنند در حالی که آنتاگونیست گیرنده δ آن را تشدید می‌کند. نتایج مطالعات قبلی ما نشان می‌دهد که غلظت کم مرفین (10 μM) فعالیت‌های اپی‌لپتیک را مهار نموده در حالی که غلظت متوسط و بالای مرفین (100 μM , 30) آن را به صورت وابسته به دوز تشدید می‌کند. اثرات تشدید کننده مرفین به وسیله نالوکسان (10 μM) کاملاً مهار می‌شود. اثرات دوگانه و متضاد مرفین بر روی اپی‌لپسی پیشنهاد می‌کند که مرفین در غلظت‌های مختلف بر روی گیرنده‌های متفاوت و یا به کمک مکانیسم‌های مختلف عمل می‌کند. سوالی که مطرح می شود

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]

این است که مرفین از طریق کدام گیرنده خود فعالیت‌های اپی‌لپتیک را تشدید و یا مهار می‌کند و هدف مطالعه اخیر نیز بررسی همین موضوع بود. بر طبق نتایج بدست آمده در این مرحله می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که احتمالا مرفین در غلظت های بالا(100 μM , 30) از طریق گیرندهای μ و κ فعالیت‌های اپی‌لپتیک هیپوکامپ را تشدید می‌کند و در غلظت‌های پایین (10 μM) از طریق گیرنده δ آن را بلوک و تضعیف می‌کند. به عبارت دیگر مرفین احتمالا در غلظت‌های پایین گیرنده δ را بیش‌تر از گیرنده‌های μ و κ اپیوئیدی تحریک کند و برعکس در غلظت‌های بالا گیرنده‌های μ و κ را بیشتر از δ تحریک می‌کند که باعث تشدید اپی‌لپسی می‌شود. از این نظر نتایج ما با نتایج Yajima[۱۸] که نشان داد تزریق داخل بطنی مرفین اپی‌لپسی ایجاد شده توسط بیکوکولین را تشدید می‌کند و این اثر مرفین کاملا به وسیله B-FNA آنتاگونیست گیرنده μ بلوک می‌شود هم خوانی دارد و این موضوع نشان می‌دهد که اثر گیرنده μ در پدیده اپی‌لپسی اثری است کاملا تحریکی و مرفین در غلظت بالا از طریق این گیرنده باعث تشدید اپی‌لپسی می‌شود. محققین قبلی نشان داده‌اند که مرفین آزاد شدن GABA از پایانه‌های گاباارژیک در نقاط مختلف مغز را مهار می‌کند [۱۹و۴] با توجه به نتایج اخیر به همراه نتایج محققین قبلی چنین به نظر می‌رسد که فعال شدن گیرنده μ به وسیله مرفین منجر به خاموش شدن نقل و انتقالات گاباارژیک در مغز می‌شود که نتیجه آن مهار نورون‌های مهار کننده نورون‌های پیرامیدال و تشدید اپی‌لپسی است. همینطور نتایج ما نشان داد که آگونیست گیرنده κ اپیوئیدی مشابه مرفین فعالیت‌های اپی‌لپتیک هیپوکامپ را تشدید می‌کنند. در حالی که آگونیست گیرنده δ آن را بلوک و تضعیف می‌کند. مشابه مرفین و آگونیست گیرنده μ به نظر می‌رسد که فعال شدن گیرنده κ به وسیله مرفین منجر به خاموش شدن نقل و انتقالات گاباارژیک در مغز می‌شود که نتیجه آن تشدید اپی‌لپسی است. اگرچه مکانیسم ضد اپی‌لپتیک آگونیست گیرنده δ هنوز مشخص نیست ولی به نظر می‌رسد این کار را ازطریق مهار پس سیناپسی نورون‌های پیرامیدال انجام می‌شود.

نتایج ما با نتایج Yajima [۱۸] که نشان داد : ۱) تزریق داخل بطنی آگونیست گیرنده δ (DPDPE) اپی‌لپسی ایجاد شده توسط بیکوکولین را تشدید می‌کند و این اثر DPDPE کاملا به وسیله NTI آنتاگونیست گیرنده δ بلوک می شود. ۲) تزریق داخل بطنی آگونیست گیرنده کاپا (U-50,488H) اپی‌لپسی ایجاد شده توسط بیکوکولین را تضعیف می‌کند و این اثر U-50,488H کاملا به وسیله nor-BNI آنتاگونیست گیرنده کاپا بلوک می‌شود، مغایرت دارد. این موضوع نشان می‌دهد که اثرات مرفین و اگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های اپیوئیدی بر فعالیت‌های اپی‌لپتیک مغز به غلظت، نوع، شرایط آزمایش، سن و جنس حیوان بستگی دارد و بر این اساس تناقضات نتایج این تحقیق با نتایج Yajima نیز قابل توجیح است. در مجموع نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که اگونیست‌های گیرندهای μ و κ اپیوئیدی فعالیت‌های اپی‌لپتیک هیپوکامپ را تشدید می‌کنند. در حالی که آگونیست گیرنده δ آن را بلوک و تضعیف می‌کند و این اثرات به وسیله آنتاگونیست‌های آنها معکوس می‌شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاری صمیمانه پرفسور پیتر کارلن رئیس آزمایشگاه تحقیقات اپی‌لپسی دانشگاه تورنتوی کانادا که امکانات لازم جهت انجام این تحقیق را مهیا کرد تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

[1] Engel J. Excitation and inhibition in epilepsy. Can. J. Neurol. Science, 1996; 23: 167-174.

[2] Holmes GL. Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic. Epilepsia, 1997; 38: 12-30.

[3] Piredda S. Intracerebral site of convulsant action of bicuculline. Life Science, 1985; 36: 1295-1298.

[4] Sperber EF. Evidence for the involvement of nigral GABA-A receptors in seizures of adult rats. Brain Res, 1989; 480: 378-382.

[5] Albertson TE, Joy RM, Stark, LG. Modification of kindled amygdaloid seizures by opiate agonists and antagonists. J. Pharmacol. Exp.Ther, 1984; 228: 620-627.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]

[6] Foot F, and Gale K. Morphine potentiates seizures induced by GABA antagonist and attenuates seizures induced by electroshock in the rat. E1-ur. J. Pharmacol, 1983; 95: 259-264.

[7] Frenk H. Pro- and anticonvulsant actions of morphine and the endogenous opioids: involvement and interactions of multiple opiate And non-opiate systems. Brain Res., 1983; 287: 197–210.

[8] Yahyavi-Firoz-Abadi N. Melatonin enhances the anticonvulsant and proconvulsant effects of morphine in mice: role for nitric oxide signaling pathway. Epilepsy Res, 2007; 75: 138-144.

[9] Shafaroodi H. Role of ATP-sensitive potassium channels in the biphasic effects of morphine on pentylenetetrazole-induced seizure threshold in mice. Epilepsy Res, 2007; 75: 63-69.

[10] Puglisi-Allegra S, Cabib A. Pharmacological evidence for a protective role of the endogenous opioid system on electroshock-induced seizures in the mouse. Neurosci. Lett, 1985 ; 62 :241–47.

[11] Rocha L, Ackermann RF, and Engel J.J. Effects of chronic morphine treatment on amygdaloid kindling development, postictal seizure suppression and benzodiazepine receptor binding in rats. Epilepsy Res, 1996; 23: 225–233.

[12] Tanganelli S, Antonelli T, Morari M, Bianchi C, and Beanin L. Glutamate antagonists prevent morphine withdrawal in mice and guinea pigs. Neurosci.Lett, 1991; 122: 270-272.

[13] Madison DV, Nicoll RA. Enkephalin hyper polarizes interneurones in the rat hippocampus. J. Physiol, 1988; 398: 123-130.

[14] Fundytus ME, and Coderre TJ. Effect of activity at metabotropic as well as ionotropic (NMDA), glutamate receptors on morphine dependence. Br. J. Pharmacol, 1994; 113: 1215-1220.

[15] Kreeger JS, Yukhananov AA, Larson YR. Altered N-methyl-D- aspartate (NMDA) activity in the mouse spinal cord following morphine is mediated by sigma activity. Brain Res, 1995; 672: 83–88.

[16] Ahmad I, Pleuvry BJ. Interactions between opioid drugs and. propofol in laboratory models of seizures. Br. J. Anaesth, 1995; 74: 311–314.

[17] Yukhananov RY. Morphine modulates excitatory amino acid-induced activity in the mouse spinal cord: short-term effects on N-methyl-D-aspartate (NMDA) and long-term effects on kainic acid. Brain Res, 1994; 646: 194–200.

[18] Yajima Y, Narita M. Effects of differential modulation of mu-, delta-and kappa opioid systems on bicuculline-induced convulsions in the mouse. Brain Res, 2000; 869: 120-126.

[19] Dichiara G. Neurobiology of opiate abuse. Trends Pharmacol. Sci, 1992; 13:185-193.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]

Effects of opiate receptor agonists and antagonists on spontaneuse seizure activity in hipocampal slices

M. H. Esmaeili *(Ph.D), H. Haghdost(Ph.D), N. Gheybea(Ph.D)
Department of Physiology, Qazvine university of Medical Sciences , Qazvine , Iran

Introduction: Opiates have complex effects on seizure activity. They have both anti-and proconvulsive effects depend on their concentration. Low doses of morphine have anticonvulsant effects, while high doses have proconvulsant effects. Sudden morphine withdrawal results in short-term proconvulsant effects. In the present, the effects of opioid receptors agonists and antagonists on spontaneous seizure activity in epileptogenic hippocampal slices were evaluated.

Materials and Methods: Hippocampal slices (400 μm) were prepared from young Wistar rats (P15-25). Seizure activity was induced by continuous perfusion of the slices with low-Mg2+ ACSF. Extra cellular recordings were performed in the hippocampal CA1 pyramidal cell layer. Seizure activity was quantified by measuring the amplitude and duration of the ictal events as well as their number after and prior to the application of the agonists and antagonists of the opioid receptors. In addition, the numbers of interictal spikes were determined to complement the analysis of seizure discharges before and after drug application.

Result: Our results show that DAMGO and Dyn-A (10 μM), as μ and κ-opioid receptor agonist respectively, cause a significant increase in the incidence and amplitude & duration of ictal activity and these effects were completely reversed following the appilcation of B-FNA and nor-BNI (10 μM) as μ and κ opioid receptor antagonist respectively. DPDPE (10μM), a selective δ-opioid receptor agonist, caused a significant decrease in the incidence and duration of ictal activity and these effects were completely reversed by the addition of NTI (10μM), a selective δ opioid receptor antagonist.

Conclusion: Our finding showed that epileptic effects of morphine probably are established by activation of μ and κ opioid receptors and due to the activation of δ opioid receptor, morphine produces antiepileptic effects.

K***ey words:*** opioid receptor, Seizure, Hippocampal CA1, spontaneous seizure activity.

* Corresponding author: Fax: +98 281 3336007 Tel: +98 281 3336001
esmail66@yahoo.com

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]