

بررسی پزشکی در زمینه  
"الکلیسم و عوامل بیوشیمیایی اعتیاد آن"

دکتر مصطفی قلی بیگدلی

خلاصه

اینرا "در زمینه اثر اعتیادآور الکل تئوریهای متعددی ارائه شد و احتمال اینکه آمینهای بیولوژیکی مانند کاتکولامینها در 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 مییابد بنوبه خود با ملکول دیگری از کاتکولامینها ایجاد آلکالوئیدهای شبه مرفینی میکند (شکل ۳).

تشکیل این آلکالوئیدها در نسوج عصبی عوامل بیوشیمیایی 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 تحقیقاتی که در قبول یا رد این نظریات منتشر شده مورد بحث قرار گرفته است. در پایان اهمیت فیزیولوژیکی و فارماکولوژیکی آلکا-لوئیدهای حاصله و همچنین شباهت آنها با خود کاتکولامینها مطالعه گردیده است.

"الکلیسم و عوامل بیوشیمیایی اعتیاد آن"

جای هیچگونه شکی نیست که مصرف الکل عوارضی از قبیل خوشی کاذب Euphoria، نقص تعادل عصبی و بی - خبری Unconsciousness بجا میگذارد و مداومت در مصرف آن باعث اعتیاد 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 و بآلکالوئیدهای شبه مرفینی تبدیل میگردد (۹ و ۴۹). باین ترتیب این دانشمندان اثرات بیوشیمیایی الکل را بر روی این آمینها عامل اصلی الکلیسم دانسته و با ارائه شواهد ارزندهای تئوریهای جالبی پیشنهاد نموده اند (۹ و ۴۹).

نتایج بدست آمده از مطالعات چند ساله اخیر که در زمینه این تئوریهها 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 دامنه داری را در جهت روشن شدن چگونگی عمل بیوشیمیایی الکل در زوی سلولهای عصبی و الکلیسم ادامه میدهند. ما در این مقاله اثرات الکل را روی آمینهای



بیشتر از اتانول باعث ترشح نوروآمینها در خون حیوانات میگردد. Perman (۵۲) مشاهده کرد که در اثر تزریق استالدهید غلظت E و NE 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 (۲۹ و ۳۳ و ۶۸). از طرفی دیگر Corrodi و همکارانش قبلاً با مصرف آلفامتیل پاراآیروزین (مهار کننده آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز) به موشها از سنتز جبرانی کاتکولامینها (CAS) جلوگیری کردند. و در نتیجه موفق شدند که تخلیه NE موجود در پایه مغزی حیوانات را بعد از مصرف الکل مشاهده کنند (۲۵). چون در اینجا هم بنظر میرسد که استالدهید عامل اصلی تخلیه NE باشد (۲۸). Duritz & Truitt نظر دادند (۲۸) که شاید عامل این اختلاف نظرها یکسان نبودن شدت متابولیسم اتانول با استالدهید در حیوانات مختلف و همچنین تفاوت زمانی جهت احراز غلظت‌های موثر استالدهید در قسمت‌های مختلف مغز باشد. Collins و Bigdeli تأیید 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 DA و NE مغز موشها را تخلیه کرد - 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 سنتز شده در مسیر متابولیسم الکل در تخلیه CAها بدرستی روشن نشده است. اخیراً بنا شواهد مثبتی که بدست آمده است میتوان تشکیل آکالوئیدهای

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

۱- اثر الکل در عمل تخلیه و ذخیره نوروآمینها از

انتهای رشته‌های عصبی

۲- اثر الکل در متابولیسم نوروآمینها

۳- تشکیل آکالوئیدهای ایزوکیولینی و شه مرفینی

در مراکز عصبی در اثر مصرف الکل

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

امروزه مسلم شده که الکل دفع ایبی نفرین E و نورایی- نفرین NE 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) - 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 غلظت E و NE 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 حالیکه NE را از انتهای اعصاب سمپاتیک آدرنرژیک تخلیه مینماید. آنان مشاهده کردند که بعد از قطع غده فوق کلیوی این حیوانات و مصرف الکل E را خیلی کمتر از NE دفع میکند. با توجه باثر سمپاتومیمتیکی استالدهید (۳۱ و ۵۱) بعضی از دانشمندان معتقدند (۵۲) که با احتمال 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 نورایی نفرین رادیواکتیو NE-<sup>14</sup>C دریافت کرده بودند، مقایسه نموده و نتیجه گرفتند که استالدهید خیلی سریعتر و

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 بصورت 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 الکی میدانند (۵۲). زیرا این آلدهید با آلدهیدهای مشتق شده از کاتکو ل آمینها 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. اخیراً این نظریه بطور *in-vitro* (۴۲) و *in-vivo* (۷۱) مورد تأیید 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 - دماغی عبور نماید، تحقیقات مربوطه بی نتیجه مانده. اخیراً با روشهای غیر مستقیم به تغییرات متابولیکی کاتکول آمینها در سلسله اعصاب مرکزی انسان پی برده شده است (۳۴).

### قسمت ۳ - تشکیل آکالوئیدهای 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 آکالوئیدی را در نسوج عصبی افراد الکی مورد بحث قرار داده و وجود این آکالوئیدها را بعنوان عوامل بیوشیمیایی اعتیاد بالکل معرفی کردند. Cohen و Collins در تئوری پیشنهادی خود (۹) وابستگی فیزیکی بالکل Physical dependence را به تشکیل آکالوئیدهای ایزوکینولین (TIQ) در مغز الکیک‌ها نسبت دادند. از طرف دیگر Walsh و Davis (۲۴) تشکیل آکالوئیدهای شبه مرفینی تتراهیدروپاپاورولین (THP), Tetrahydropapaveroline را در مراکز عصبی عامل اعتیاد بالکل پیشنهاد کردند.

هرچند که پیشنهاد فرضیه‌های فوق در سالهای اخیر

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

### قسمت ۲ - اثر الکل در متابولیسم نوروآمینها

در باره تغییر متابولیسم CAs ها در اثر الکل گزارشهای زیادی منتشر گردیده است. Smith و همکارانش (۶۰) برای اولین بار نشان دادند که بعد از مصرف الکل مقدار VMA و انیل مندلیک اسید (فرآورده اکسید اتیو متابولیسم نورایی نفرین) در ادرار بیست و چهار ساعته تقلیل قابل ملاحظه‌ای مییابد در حالیکه غلظت متابولیت‌های احیاء شده MHPG (متوکسی - هیدروکسی - 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 آنزیمها MAO\* و COMT\*\* بر روی NE بدست می‌آید بطور نرمال در مسیر متابولیکی خود اکسیده شده و بمشقی اسیدی VMA تبدیل میگردد (۶۰) در حالیکه استالدهید بصورت مهار کننده همپا (Competitive inhibitor)

فعالیت آنزیم E<sub>1</sub> (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 تأیید گردیده (۲۳).

ظاهراً 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 - هیدروکسی تریپتوفول) در سیستم اعصاب مرکزی حیوانات بوجود نمی‌آورد. در حالیکه غلظت ۵ - هیدروکسی استیک اسید (فرآورده اکسید اتیو سروتونین) در مغز حیوانات الکی خیلی بیشتر از غیر الکیها بوده. Tabakoff (۶۳) از تجربه‌ای که روی موشهای آزمایشگاهی انجام داده شبیه همین نتیجه را بدست 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 دو سیستم میدانند (۶۶). متأسفانه برای تأیید یا رد این نظریه دلایل کافی وجود ندارد (۵۳).

\* MAO = Monoamin Oxidase

\*\* COMT = Catechol - o - Methyl Transferase

بی 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 مربوط را 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 غده فوق کلیه حیوانات الکلی با روش گاز کروماتوگرافی نیز به ثبوت رسیده است (۱۷) .

Bigdeli and Collins برای اولین بار وجود سالسولینول را در قسمتهایی 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 میگیرد جلوگیری کنند . بدین منظور از پیروگالل که مهار کننده آنزیم COMT است (۲۱) و از متابولیسم CA ها نیز جلوگیری مینماید استفاده نمودند . و در نتیجه موفق شدند که آلکالوئید سالسولینول را در مغز موشهایی که به همراه الکل ۲۵۰ میلیگرم در کیلوگرم پیروگالل دریافت کرده بودند نشان دهند (۶) . Sandlers و همکارانش در ادرار بیماران پارکینسونی که تحت درمان با L-DOPA قرار گرفته بودند بوجود سالسولینول و THP پی برده (۵۶) و دریافتند که مصرف الکل باعث از دیاد ترشح این آلکالوئیدها از ادرار بیماران میگردد . عده‌ای در مورد این گزارش اظهار نظر کرده و منشاء این آلکالوئیدها را از نسوج عصبی با تردید تلقی کرده‌اند و عقیده دارند که امکان تشکیل آنها در مجاری ادرار خیلی زیاد است (۱۵) . زیرا بعد از مصرف الکل 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) آلدئید حاصله از متابولیسم دوپامین (۳-۴) دی هیدروکسی فنیل استالدهید با یک ملکول دیگر دوپامین ترکیب شده و آلکالوئید THP

تحولی در زمینه تحقیقات الکلیم بوجود آورده ولی بطور کلی این تئوریهها بدون سابقه نمیشود . در ۱۹۶۱ برای اولین بار Mc Isaac (۴۵) پیشنهاد مشابهی را ارائه نموده بود . این دانشمند موفق شد که در ادرار مسمومین بالکل آلکالوئیدی از دسته بتا کاربولینها بنام متوکسی - تترا هیدروبتا کاربولین Tetrahydro-beta-carboline را که از ترکیب متوکسی تربیتامین (یکی از متابولیت‌های طبیعی سروتونین) با استالدهید حاصل میشود بدست آورد . چون این ماده اثراتی در سیستم 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 آلکالوئیدهایی هستند که بطور طبیعی در بعضی از کاکتوسهای صحرایی یافت میشوند (۵۹) و بطور صناعی نیز تهیه گردیده‌اند (۱۹ و ۵۸) . ترکیب مستقیم استالدهید با آمینهای بیولوژیک بتشکیل TIQ منجر میگردد (۱۰) . TIQ های مربوط به E و NE در غده فوق کلیه گاو که تحت پرفوزیون با استالدهید قرار گرفته سنتر 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 غده فوق کلیه‌ای که در محلول استالدهید رقیق (در حد فیزیولوژیک) قرار داده شده بوسیله میکروسکپ فلوروسانت 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 لسه شده نسج کلیه و مغز قرار داده و موفق شدند که در شرایط متعارفی به بیوسنتر آلکالوئید مربوطه (سالسولینول Salsolinol)

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

### رل الکوئیدها در اعتیاد بالکل و تئوریهای پیشنهاد شده

با تجربیات بدست آمده فوق استنباط میگردد که اتانول بطور مستقیم و غیرمستقیم در متابولیسیم نورآمینها اثر میگذارد و این اثر باعث تغییرات فیزیولوژیکی و روانی میگردد. بعلت سهولت تشکیل الکوئیدهای 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 رشته های اعصاب سمپاتیک اشخاص الکی وجود دارد - در نتیجه این مواد میتوانند بطور فعال از انتهای نورونها ترشح شده و تغییرات عصبی که در بیماران الکی مشاهده میشود بوجود آید. این دانشمندان پیشنهاد کرده اند که حالاتی مانند وهم و خیال hallucinosis حمله seizures و لرز tremulousness که معمولاً در مرحله ترک اعتیاد دیده میشود مربوط به تقلیل همین الکوئیدها در سیستم های عصبی است. Amit & Stern (۲) پیشنهاد میکنند که TIQS حاصل از ترکیب کاتکولامینها و استالدهید در سینابسها فعالیت شیبی NE دارند - باین معنی که TIQ های سنتز شده در شیار سیناسی جذب یاخته پیش سیناسی 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 ۲۹).

بوجود میآید (۳۷ و ۶۹). بعد از مصرف الکل وجود استالدهید بصورت مهار کننده همپا فعالیت آنزیم آلدهید دی هیدروژناز را کم کرده و باعث تجمع ۴۳-دی هیدروکسی فنیل استالدهید میگردد. در نتیجه افزایش این ماده سنتز THP تسریع میگردد. بطور کلی چون قدرت اکسیداسیون آلدهیدها در مغز کم است (۲۶) در نتیجه احتمال تجمع آلدهید فوق و تشکیل THP بخصوص در قسمتهایی 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 آلدهید دی هیدروژناز باعث سنتز THP میگردد باید مهار کننده های دیگر این آنزیم مانند disulfiram که بعنوان داروی ترک اعتیاد مورد استفاده است خیلی بیشتر باعث سنتز THP بشود (۵۳) در حالیکه تابحال گزارشی حاکی از وجود چنین خواصی در مهار کننده های آنزیم فوق منتشر نشده است.

هرچند که متابولیسیم دوپامین بطور طبیعی منجر به تشکیل THP نمیکردد ولی Holtz و همکارانش (۳۷) بعد از آمیختن دوپامین رادیواکتیو  $C^{14}$ -DA با میتوکندریهای سلولهای کبدی سنتز این ماده را گزارش کردند. شیه همین نتیجه را Davis و همکارانش بعد از آمیختن  $C^{14}$ -DA با لیه شده پایه مغزی Brain-stem بدست آوردند. 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 (۵/۱ و ۲ میلی مول) افزوده شد مشاهده گردید که نسبت THP رادیواکتیو به ترتیب به ۵۸٪ و ۶۴٪ و ۶۵٪ رسید. در این تجربه علاوه بر THP مقداری سالسولینول نیز از ترکیب مستقیم دوپامین با استالدهید بدست آمد (۲۵). مخلوط NE در لیه 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 الکی 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 اندازه گیری (۱۰ نانوگرم در صد گرم نسج) کمتر بوده و بهمین دلیل بوجود آن پی برده نشده (۷).

Rahwan و همکارانش (۵۴) بمسئله پر اهمیت دیگری بی 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 ایزوکلونلین بعد از تشکیل در سیستمهای عصبی بصورت رابطهای کاذب False neurotransmitters فعالیت مینمایند.

این آلکالوئیدها از نظر خواص فارماکولوژیکی نیز با کاتکولامینها شباهت نزدیک دارند. مشاهده شده (۴۹) که ۷۰۶-دی هیدروکسی TIQ بعد از تحریک الکتریکی از انتهای اعصاب سمپاتیک چشم تخلیه میگردد. Simpson (۶۲) بطور *in vivo* اثر مستقیم این آلکالوئیدها را روی فشارخون و شدت ضریان قلب مشاهده نموده و گزارش کرد که اثرات فوق با مهار کنندههای آلفا و بتا blockers و مانند کوکائین و ۶-هیدروکسی دوپامین متوقف میگردد.

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

اخیراً در مورد اثر اعتیادآور آلکالوئیدهای ایزوکلونلین گزارش پر اهمیتی توسط Myers منتشر گردیده. این دانشمند و همکارش نشان دادند (۴۸) که تزریق داخل بطنی رسالولینول بوشها باعث جلب علاقه شدید آنها بالکل گردید در حالیکه 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 رسالولینول بر حرکات و رفتار هیجده نسل از موشهای انتخاب شده تحت شرایط یک نواختی مقایسه کرد و تشابه نزدیکی در اثر این مواد بر روی خواب حیوانات مشاهده کرد.

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

یافتههای مهمی که میتواند بطور جدی موید تئوریهای فوق باشند جمع آوری گردیده. خواص فیزیولوژیکی و فارما-کولوژیکی این مواد اکثراً "به فعالیت کاتکولامینها میاشد (۱۰). آلکالوئیدهای TIQ که از ترکیب DA و NE با فرمالدهید و استالدهید بدست میآیند بوسیله Synaptosom های مغزی (۳۵) و انتهای اعصاب سمپاتیک در قلب (۴۴) جذب میگرددند. در اعضای دیگر نیز مانند عنبیه Iris و غدد بزاقی و صنوبری (۴۴ و ۶۴) این خاصیت دیده شده. عمل جذب آلکالوئیدهای ایزوکلونلین توسط سیناپتوزومها عیناً شبیه کاتکولامینها بوسیله مهارکنندههای متداول مانند کوکائین 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 فلوروسانت مشاهده شده که TIQ ها بعد از جذب در سلولهای presynaptic بصورت گرانولهای ذخیره ای در میآیند (۴۹) و همچنین با میکروسکپ الکترونی دیده شده که در عنبیه و غده صنوبری، آلکالوئید ۷۰۶-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 سیناپسی و دخول آنها به شیار سیناپسی میگردد (۱ و ۳۵). Mytilineou (۴۹) و همکارانش ضمن تأیید اثر فوق نشان دادند که افزایش کاتکولامینها در شیارهای سیناپسی مربوط به کنترل برگشت آنها به یاختههای پیش سیناپسی نیست. Berzenoff و همکاران (۴) مشاهده کردند که تزریق TIQ های ۷۰۶-دی هیدروکسی در بطنهای جانبی مغز سبب دفع کاتکولامینها از انتهای اعصاب مغز میگرددند.

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 ۱/۰ میلیگرم در کیلوگرم نسج بالغ گردد. (۶۲).

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

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 عقیده مند است که بهیچوجه مقادیر کافی از این آلکالوئیدها که بتواند دارای اثرات فارماکولوژیکی باشد در نسوج سنتز نمیگردد (۶۲). مثلاً اثر هیپوترمیک ۶ و ۷ -

## 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. Eriksson, 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. Bigdely, M.G., Ph. D. Thesis, Loyola University of Chicago, 1974
6. Bigdely, M.G. and Collins, M.A., Biochem. Med., 12; 55 (1975)
7. Bigdely, 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., Heikkilä, 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 Bigdely, 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., Bigdely, M.G. and Rubinstein, J.A., Chem. Biol. Interact. 8; 127 (1974)
18. Collins, M.A., Rubinstein, J.A., Bigdely, 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

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. Gursev, 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 Neuroscience (G. Quarton, T. Melnechuk and E. Schmitt, Eds.) pp 427-432, Rockefeller 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. Pharmacol., 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)

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)