

ع. ۱۲۹

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج پزشکی

دانشگاه تهران

... دانشکده علوم

017054

اثر تزریق داخل ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA) داروهای گابائوژیک (GABAergic) بر ترجیح مکانی شرطی شده (CPP) ناشی از مورفین در موش بزرگ صحرائی (RAT)

نگارش:

یار علی امیری

اساتید راهنما:

دکتر علی حائری روحانی

دکتر هدایت صحرائی

۴۰۸۶۹

استاد مشاور:

دکتر حوری سپهری

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

رشته علوم جانوری - گرایش فیزیولوژی

بهمن ۱۳۸۰

۴۰۸۶۹

جمهوری اسلامی ایران

دانشگاه تهران

دانشگاه علوم

اداره کل تحصیلات تکمیلی دانشگاه

احتراما به اطلاع می رساند که جلسه دفاع از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد: آقای یارعلی امیری

تحت عنوان: اثر تزریق داخل ناحیه تگمتوم شکمی (VTA) داروهای گابائترژیک بر ترجیح مکان شرطی

ناشی از مورفین در موش بزرگ صحرائی (Rat)

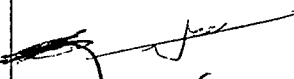
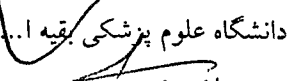
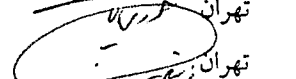
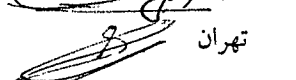

در تاریخ: ۸۰/۱۱/۱۵ در محل دانشکده علوم دانشگاه تهران برگزار گردید.

هیات داوران براساس کیفیت پایان نامه، مقالات انتشار یافته، استماع دفاعیه و نحوه پاسخ به سئوالات، پایان نامه

ایشان را برای دریافت درجه کارشناسی ارشد در رشته علوم جانوری گرایش فیزیولوژی

مغادل با ۸ واحد با نمره نوزده ^{۱۹} ~~۱۸~~ با درجه ^{۱۹} ~~۱۸~~مورد تائید قرار گرفت ::

هیات داوران

سمت	نام و نام خانوادگی	مرتبۀ دانشگاهی	دانشگاه	امضاء
۱- استاد راهنما	دکتر علی حائری روحانی	استاد	تهران	
۲- استاد راهنما	دکتر هدایت صحرائی	استادیار	دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...	
۳- استاد مشاور	دکتر حوری سپهری	استاد	تهران	
۴- استادمدعو	دکتر بهمن زینلی	استادیار	تهران	
۵- نماینده تحصیلات تکمیلی	دکتر طاهر نژادستاری	استادیار	تهران	

دانشکده

سرپرست تحصیلات تکمیلی دانشکده

مدیر گروه

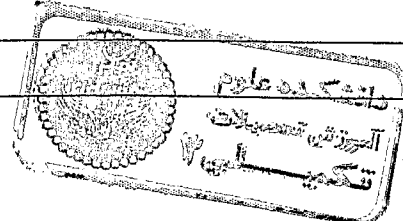
سرپرست تحصیلات تکمیلی گروه

دکتر رسول اخروی

دکتر حمید فهیمی

دکتر طاهر نژادستاری

۸۰ / ۱۱ / ۲۷



چکیده:

مسیر دوپامینی مزو کورتیکولیمبیک که از ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA) منشأ گرفته و به هسته آکومبنس و کورتکس جلوی پیشانی ختم می شوند نقش بسیار مهمی در پیدایش خواص تقویت مثبت اوپیوئید ها بازی می کنند ترجیح مکانی شرطی شده (CPP) یک روش جدید جهت مطالعه سوء استفاده داروئی در حیوانات آزمایشگاهی است. مطالعه حاضر اثر تحریک و مهار گیرنده های های GABAA و GABAB بر بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین را بررسی می کند. در این تحقیق از موشهای صحرائی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی ۳۰۰ - ۲۵۰ گرم استفاده شد. پنج روز پس از جراحی و کانول گذاری، به حیوانات مقادیر متفاوتی از مورفین به صورت زیر جلدی تزریق و مراحل شرطی سازی به روش Biased انجام می شد. نتایج بدست آمده نشان می دهد که تجویز زیر جلدی مورفین (۱-۱۰ mg/kg) قادر به القای ترجیح مکان شرطی شده به صورت وابسته به دوز می باشد. تجویز داخل ناحیه تگمنتوم شکمی موسیمول به عنوان آگونیست گیرنده GABAA در دوز های ۶، ۱۲، ۲۵ ng / Rat سبب تغییر وابسته به دوز بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین گردید به نحوی که در دوز کم سبب کاهش و در دوز های زیاد سبب افزایش اثر مورفین شد. همچنین تجویز داخل تگمنتوم شکمی بایکوکولین به عنوان آنتاگونیست گیرنده GABAA در دوز های ۱۹، ۲۵، ۵۰ ng / Rat نیز سبب تغییر در بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین گردید. به طوری که با افزایش دوز تا ۲۵ ng / Rat سبب کاهش اثر مورفین شد اما در دوز ۵۰ ng / Rat سبب افزایش غیر معنی دار اثر مورفین گردید. تزریق داخل تگمنتوم شکمی باکلوفن به عنوان آگونیست گیرنده GABAB در دوز ۱۲ ng / Rat سبب افزایش اثر مورفین گردید اما در دوز های ۱۹ و ۲۵ باعث کاهش عملکرد مورفین گردید. در حالیکه تجویز داخل تگمنتوم شکمی CGP35348 عنوان آنتاگونیست گیرنده GABAB در سه روز ۱۹، ۲۵، ۵۰ ng / Rat سبب کاهش ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین گردید. از این آزمایشات نتیجه می گیریم که تحریک و مهار گیرنده های GABAA و GABAB اثرات متفاوتی بر بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین دارد.

کلمات کلیدی: GABA، ترجیح مکان شرطی شده، موش بزرگ آزمایشگاهی، پاداش داروئی، ناحیه تگمنتوم شکمی، مورفین، باکلوفن، موسیمول، بایکوکولین. CGP35348

پیشگفتار :

خطر اعتیاد به مواد مخدر جوامع انسانی را تهدید می کند و این خطر بیشتر متوجه قشر جوان کشورها می باشد که طبقه فعال و پویا جامعه را تشکیل می دهند و کشور ما به لحاظ موقعیت استراتژیکی از قرنها پیش توجه بیگانگان و استعمارگران را به خود جلب کرده است و همانطور که در جنگ جهانی دوم مورد تهاجم متفقین و به خاطر منابع نفت و غیره مورد غارت قدرتهای استعمارگر و استثمارگر واقع شد و مردم از این جهات رنج بسیار برده اند ، در ترانزیت مواد مخدر هم از زمان تشکیل کمپانی انگلیس در هندوستان و کشت خشخاش به وسیله این شرکت در هند ، در قرن هیجدهم میلادی تاکنون کشور ما بهترین راه حمل و نقل تریاک و مواد افیونی از کشور های مجاور شرقی به اروپا و کشورهای غربی ، شناخته شده و حتی در برهه ای از زمان ، ایران ، خود بازاری خوبی برای تریاک های کشورهای همسایه شرقی و غربی بوده است .

امروزه اعتیاد و تبع آن معتادین به یکی از معضلات جامعه بدل شده اند ، معضلی که به عقیده برخی از صاحب نظران احتمال ریشه کن نمودن آن بیشتر شبیه به یک آرمان و هدف دور دست است می باشد تا هدفی که بتوان به آن جامه واقعیت پوشاند .

بر طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۹۶ واژه اعتیاد را به این صورت می توان بیان نمود : هر ماده ای که وارد بدن موجود زنده می شود و موجب تغییر و یا تعدیل در خاصیت و عمل موجود زنده گردد .

همچنین بر طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی وابستگی چنین تعریف شده است .

۱- وابستگی روانی به ماده ای که رفتار دارو جویانه را موجب گردد.

۲- ناتوانی قطع مصرف مواد به علت وابستگی جسمی به مواد و تحمل پیدا کردن نسبت به اثرات آن .

۳- پسرفت سلامت جسمی و روانی در نتیجه سوء مصرف مستمر مواد .

ویژگی اعتیاد از دیدگاه سازمان بهداشت جهانی (who) :

۱- نیاز به مصرف یک ماده شیمیایی که عدم مصرف آن سبب ایجاد حالات غیر عادی در بدن گردیده و برای معتادین غیر قابل تحمل می شود .

۲- تمایل به افزایش تدریجی میزان مصرف مواد جهت کسب لذت و آرامش .

۳- وابستگی جسمی و روانی به مواد .

۴- احساس خوشی که بعد از استعمال مواد به معتاد دست می دهد .

برخی از صاحب‌نظران از جمله کاپلان معتقد است که مواد مخدر به عنوان ماشه کش یا آتش افروز عمل می‌کنند به این معنی که فرد زمینه بروز بیماری روانی شدید را داشته و مواد مخدر به عنوان آشکار ساز عمل نموده است. به طور کلی شایعترین اختلالات روانی بین معتادین را می‌توان در دو دسته اصلی یعنی اختلالات شخصیتی، اختلالات خلقی و اضطرابی جای داد موارد جزئی اختلالات پسیکوتیک را بیشتر می‌توان نمودی از مسمومیت های حاد ناشی از مواد و عوارض توهم زایی آن تلقی کرد. یکی از یافته های ثابت بسیاری از تحقیقات وجود اختلال شخصیت ضد اجتماعی Anti social personality disorder^{۱۱} بین معتادین است که شامل ناتوانی در سازگاری با موازین اجتماعی در ارتباط با رفتار قانونی فریبکاری، پرخاشگری، بی احتیاطی و فقدان احساس پشیمانی همراه است.

اعتیاد به اویپوئیدها دارای دو جنبه روانی و فیزیکی است. جنبه روانی اعتیاد به اویپوئید مشکلی است که امروزه به معضل اصلی در درمان معتادان تبدیل شده است.

به دلیل وجود پدیده تحمل (tolerance) در مصرف اویپوئیدها، افراد معتاد هر روز مجبورند برای درک سرخوشی اولیه، مقادیر بیشتری از این داروها مصرف کنند و این پدیده در نهایت به مرگ معتاد می‌انجامد. متأسفانه چون امروزه بیشتر راه های درمان اعتیاد عمدتاً بر جنبه فیزیکی اعتیاد متمرکز بوده و توجه کمتری به بعد روانی آن شده است. لذا مشاهده می‌کنیم که اکثر افراد معتاد غالباً پس از ترک اعتیاد، مجدداً به سوی مصرف مواد مخدر روی آورده و هزینه های مصروفه عملاً بی نتیجه می‌ماند. علاو بر بیماری و مرگ و میرهای که رابطه مستقیم با اختلالات وابسته به مواد افیونی Opioid - related disorders دارند رابطه بین انتقال ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) و بیماری هیپاتیت با مصرف وریدی مواد افیونی و تریاک امروزه به عنوان یک منبع نگرانی در بهداشت ملی شناخته می‌شود.

در میان مجموعه رشته های علمی متعددی که تحت عنوان کلی علوم اعصاب (Neuroscience) شناخته شده نوروپسیکولوژی (Neuropsychology) جایگاه ویژه ای دارد که موضوع آن بررسی و تحقیق مغز انسان در اشکال پیچیده فعالیت های روانی و جستجوی سازمان بندی عصبی مربوط به آنهاست امروزه ثابت شده است که افزایش فعالیت نورونهای دوپامینرژیک در مسیر مزو کورتیکولیمبیک و در نتیجه افزایش غلظت دو پامین در ناحیه لیمبیک و مزو لیمبیک از عوامل اصلی ایجاد اعتیاد روانی به اویپوئیدهاست.

نورونهای دو پامینی موجود در ناحیه تگمنتوم شکمی در اثر فعالیت تونیک نورونهای واسطه ای گاباثرژیک در فرد طبیعی مهار می‌شوند. در فرد معتاد مورفین می‌تواند با مهار این نورونهای واسطه ای از طریق گیرنده های μ سبب افزایش فعالیت نورونهای مسیر فوق شده که این خود منجر به ایجاد اعتیاد روانی می‌گردد.

هدف از این تحقیق نیز آن است که با استفاده از یک مدل آزمایشگاهی ، اعتیاد روانی را در حیوانات تجربه نمائیم و بدین منظور روش ترجیح مکان شرطی شده (CPP) را که امروزه به عنوان مدلی استاندارد جهت ارزیابی پاداش داروئی و اعتیاد روانی در حیوانات به کار می رود بر گزیدیم و به کمک این روش به بررسی اثر یکی از سیستم های میانجی گری مغزی که در پدیده پاداش داروئی از اهمیت بسزایی برخوردار است یعنی سیستم گابائرتریک پرداختیم .

تقدیر و تشکر :

من لم یشکر الناس لم یشکر الله

سپاس خداوندی را سزااست که درهای حکمت و معرفت را بر دل تشنه گان علم و فضیلت گشود .

بدین وسیله بر خود فرض می دانم که از کلیه اساتید بزرگوار و همچنین از تمامی افرادی که به هر نحوی در انجام این تحقیق و پژوهش بنده را یاری نموده اند و از بذل اندوخته ها و دستاوردهای علمی خود دریغ ننموده اند تقدیر و تشکر به عمل آورم.

-از استاد محترم و بزرگوار جناب آقای دکتر علی حائری روحانی استاد بخش فیزیولوژی دانشکده علوم دانشگاه تهران که در دوران تحصیل همواره از اندوخته های علمی ایشان بهره های فراوانی برده ام و نیز مسئولیت راهنمایی این پایان نامه را تقبل نموده اند بی نهایت سپاسگزارم.

- همچنین از استاد گرامی جناب آقای دکتر هدایت صحرایی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... که از بدو انجام این تحقیق صمیمانه همکاری و مساعدت های لازم را داشتند و مسئولیت راهنمایی این پایان نامه را پذیرفته اند تقدیر و تشکر به عمل می آید.

- از سرکار خانم دکتر حوری سپهری استاد محترم بخش فیزیولوژی دانشکده علوم دانشگاه تهران که در طول تحصیل از دستاوردهای علمی ایشان بهره های وافری برده ام و همچنین مشاوره این پایان نامه را بر عهده داشته اند تشکر و قدردانی می نمایم

-و همچنین از بخش آزمایشگاه فیزیولوژی دانشکده علوم دانشگاه تهران که در این تحقیق مساعدت لازم را با بنده به عمل آورده اند تشکر به عمل می آید.

-از گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... که از ابتدا تا پایان این تحقیق همکاری فراوانی به انحاء مختلف داشته اند تقدیر به عمل می آید .

-در پایان از تمامی کسانی که در انجام این تحقیق به هر نحوی همکاری نموده اند تشکر به عمل می آید.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
الف	چکیده
ب	پیشگفتار
	فصل اول : مروری بر مراجع
۱	۱-۱- اصول رفتاری وابستگی داروئی اعتیاد
۱	۱-۱-۱- اساس عصبی پاداش
۱	۱-۱-۲- مسیر های عصبی پاداش
۵	۱-۱-۳- فرایندهای تقویت اوپیوئیدی
۵	۱-۱-۴- روش های بررسی تقویت و پاداش داروئی
۶	۱-۱-۵- روش انتخاب مکان ترجیح شرطی (CPP) مدلی برای ارزیابی پاداش داروئی
۶	اصول شرطی سازی
۷	طراحی وسایل شرطی سازی
۸	روش های اندازه گیری ترجیح مکان شرطی شده
۹	طرح Biased در مقابل Unbiased
۹	اثر عوامل مختلف بر پدیده ترجیح مکان شرطی شده
۹	وابستگی به حالت
۱۰	مزایای روش CPP
۱۲	۲-۱- سیستم اوپیوئیدها
۱۲	۲-۱-۱- تاریخچه
۱۳	۲-۲-۱- اوپیوپپتین ها (EOP)
۱۶	۲-۳-۱- مسیر بیوسنتزی مورفین در گیاه خشخاش
۱۷	۲-۴-۱- گیرنده های اوپیوئیدی
۱۸	۲-۵-۱- مکانیسم عمل اوپیوئیدها
۱۹	۲-۶-۱- فارماکولوژی اوپیوئیدی
۲۱	۳-۱- نورواناتومی و نوروفیزیولوژی ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA)
۲۳	۳-۱-۱- الگوی عمومی خروجی ها و ورودی های ناحیه تگمنتوم شکمی
۲۵	۴-۱- سیستم گابا ترژیک

۲۵	۱-۴-۱- مقدمه
۲۶	۱-۴-۲- نوروشیمی
۲۸	۱-۴-۳- مورفولوژی سیناپس های گابائریک
۲۸	۱-۴-۴- مهار بازجذب و زیکولی GABA
۲۹	۱-۴-۵- آزاد سازی GABA
۳۰	۱-۴-۶- بازجذب GABA
۳۱	۱-۴-۷- چه مقدار از GABA عکس العمل ایجاد می کند
۳۱	۱-۴-۸- تجزیه GABA و شنت GABA
۳۹	۱-۴-۹- چند نوع GAD وجود دارد
۳۳	۱-۴-۱۰- هدف درون سلولی GAD 65 و GAD 67
۳۴	۱-۴-۱۱- تنظیم کوتاه مدت سنتز GABA
۳۵	۱-۴-۱۲- تقسیم بندی متابولیسم GABA
۳۶	۱-۴-۱۳- آنزیمهای تجزیه GABA
۳۷	۱-۴-۱۴- لوکالیزاسیون و ذخیره GABA در خارج از بافت عصبی
۳۸	۱-۴-۱۵- نقش GABA در ایجاد عصب جنین
۳۹	۱-۴-۱۶- مسیر های گابائریک در مغز
۳۹	۱-۴-۱۷- گیرنده های GABA
۴۰	۱-۴-۱۸- گیرنده GABA A
۴۲	۱-۴-۱۹- نقش های عملی گیرنده های GABA A : نورویولوژی و فارماکولوژی
۴۴	۱-۴-۲۰- آگونیست های گیرنده GABA A
۴۵	۱-۴-۲۱- آنتاگونیست های گیرنده های GABA A
۴۶	۱-۴-۲۲- گیرنده های GABA B
۴۷	۱-۴-۲۳- آگونیست های گیرنده GABA B
۴۸	۱-۴-۲۴- آگونیست های گیرنده GABA B به عنوان عوامل درمانی
۵۰	۱-۴-۲۵- آنتاگونیست های گیرنده GABA B
۵۰	۱-۴-۲۶- آنتاگونیست ها به عنوان عوامل درمانی قوی
۵۱	۱-۴-۲۷- گیرنده های GABA C
۵۲	۱-۴-۲۸- آگونیست های گیرنده GABA C

- ۵۴ ۱-۴-۲۹- آنتاگونیست های گیرنده GABA C
- ۵۴ ۱-۴-۳۰- مکانیسم عمل گیرنده GABA
- ۵۴ ۱-۴-۳۱- نقش GABA از نظر پاتولوژی
- ۵۵ ۱-۴-۳۲- صرع
- ۵۶ ۱-۴-۳۳- شیزوفرنی
- ۵۶ ۱-۴-۳۴- پارکینسون
- ۵۶ ۱-۴-۳۵- بیماری هانتینگتون کره
- ۵۷ ۱-۴-۳۶- تغییرات در GABA در طی یک حادثه ایسکمیک

فصل دوم

- ۵۹ ۲- مواد و روش ها
- ۵۹ ۲-۱- حیوانات
- ۵۹ ۲-۲- وسایل مورد نیاز
- ۶۰ ۲-۳- مواد و دارو های مورد نیاز
- ۶۱ ۲-۴- روش جراحی حیوانات
- ۶۳ ۲-۵- روش قرار دادن کاتول راهنما در مغز
- ۶۴ ۲-۶- روش تزریق دارو به داخل ناحیه تگمنتوم شکمی
- ۶۵ ۳-۷- کارهای بافت شناسی
- ۶۵ ۲-۸- روش انجام آزمون ترجیح مکان شرطی شده (CPP)
- ۶۷ ۲-۹- روش بررسی فعالیت حرکتی حیوان
- ۶۸ ۲-۱۰- آنالیز آماری

فصل سوم :

- ۷۰ ۳- نتایج
- ۷۰ ۳-۱- اثر پاداشی مورفین گروه کنترل مثبت (positive control)
- ۷۲ ۳-۲- بررسی اثر احتمالی پاداش ناشی از سالیین گروه کنترل منفی (negative control)
- ۷۳ ۳-۳- اثر موسیمول بر ترجیح مکان شرطی شده (CPP) ناشی از مورفین
- ۷۵ ۳-۴- اثرات بایکوکولین بر ترجیح مکان شرطی شده (CPP) ناشی از مورفین
- ۷۷ ۳-۵- اثرات باکلوفن بر ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین
- ۷۹ ۳-۶- اثرات CGP 35348 بر ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین

فصل چهارم :

۸۱	۴- بحث و نتیجه گیری
۸۱	۴-۱- اثر مورفین در ایجاد ترجیح مکان شرطی شده CPP
۸۳	۴-۲- نقش گیرنده های GABA A در ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین
۸۴	۴-۳- نقش گیرنده های GABA B در ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین
۸۷	پیشنهادات
۸۸	اصطلاحات و تعاریف
۹۰	اختصارات
۹۱	منابع و مأخذ
۱۰۱	چکیده انگلیسی

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۳۵	۱-۱- ویژگیهای مقایسه ای گیرنده های GABA
۷۰	۲-۳- اثر تزریق مورفین به صورت زیر جلدی در ایجاد ترجیح مکانی شرطی شده
۷۲	۲-۳- اثر تزریق سالین به صورت زیر جلدی در ایجاد ترجیح مکانی شرطی شده
۷۳	۳-۳- اثر موسیمول در ایجاد ترجیح مکانی شرطی شده ناشی از مورفین
۷۵	۴-۳- اثر بایکوکولین در ایجاد ترجیح مکانی شرطی شده از مورفین
۷۷	۵-۳- اثر باکلو فن در ترجیح مکانی شرطی شده ناشی از مورفین
۷۹	۶-۳- اثر CGP35348 در ترجیح مکانی شرطی شده ناشی از مورفین

فهرست اشکال

صفحه	عنوان
۲	شکل ۱-۱- مسیر های پاداشی مغز
۳	شکل ۲-۱- تصویر شماتیکی فعالیت مسیر دو پامینی مزولیمبیک در حال استراحت
۴	شکل ۳-۱- تنظیم مستقیم و غیر مستقیم فعالیت نورونهای دو پامینرژیک مزولیمبیک توسط پاره ای از مواد (مانند اتانول ، بنزودیازپین ها ، اوپیوئید ها)
۱۷	شکل ۴-۱- مسیر بیوسنتزی آلکالوئید های مورفین در گیاه خشخاش
۲۴	شکل ۵-۱- جایگاه تگمنتوم شکمی در مزانسفالون
۲۵	شکل ۶-۱- فرمول ساختمانی GABA
۲۷	شکل ۷-۱- روابط متابولیکی که به طور بالقوه در تنظیم تشکیل و مصرف GABA آشکار می گردد
۳۰	شکل ۸-۱- بخش های مختلف سیناپس گابائریک
۳۲	شکل ۹-۱- تصویر شماتیکی از واکنش شنت GABA
۳۵	شکل ۱۰-۱- بررسی متابولیسم GABA بر نورونها و نقش های GAD 65 و GAD67
۴۰	شکل ۱۱-۱- بررسی متابولیسم GABA با نمونه هایی از دارو های مختلف گابائریک
۴۱	شکل ۱۲-۱- تصویر شماتیکی از سیناپس های گابائریک که عناصر اصلی از انتقال سیگنال را نشان می دهد .

- شکل ۱-۱۳- فرمول ساختمانی آگونیست های گیرنده GABA ۴۴
- شکل ۱-۱۴- فرمول ساختمانی آنتاگونیست های رقابتی و غیر رقابتی گیرنده های GABA ۴۵
- شکل ۱-۱۵- فرمول ساختمانی آگونیست های گیرنده های GABAB ۴۸
- شکل ۱-۱۶- ساختمان گیرنده GABA C ۵۱
- شکل ۲-۱- طرز قرار گرفتن حیوان در دستگاه استریوتاکس ۶۱
- شکل ۲-۲- تصویر موقعیت براگما و لامبدا در موش بزرگ صحرائی ۶۲
- شکل ۲-۳- چگونگی تثبیت کانول راهنما و پیچ های عینک بر روی سطح مجسمه توسط سیمان دندانپزشکی ۶۳
- شکل ۲-۴- نحوه تزریق دارو به درون VTA توسط سرنگ هامپلتون ۶۴
- شکل ۲-۵- قفس مخصوص CPP و موش درون آن ۶۶
- شکل ۲-۶- ساختمان شیمیایی دارو های استفاده شده ۶۹
- شکل ۳-۱- تزریق مورفین به صورت زیر جلدی در ایجاد ترجیح مکان شرطی شده ۷۱
- شکل ۳-۲- اثر موسیمول در ترجیح مکانی شرطی شده ناشی از مورفین ۷۴
- شکل ۳-۳- اثر بایکوکولین در ایجاد ترجیح مکانی شرطی شده ناشی از مورفین ۷۶
- شکل ۳-۴- اثر باکلوفن در ترجیح مکانی شرطی شده ناشی از مورفین ۷۸
- شکل ۳-۵- اثر CGP 35348 در پدیده ترجیح مکانی شرطی شده ناشی از مورفین ۸۰

فصل اول : مروری بر مراجع