



دانشگاه تهران
دانشکده علوم

**بررسی دخالت رسپتور های CB1 کاتابینوئیدی بر روی پاداش ناشی از مورفین در موش
بزرگ آزمایشگاهی**

نگارش:
مریم سرداری

اساتید راهنما:
سرکار خانم دکتر آمنه رضایوف

جناب آقای دکتر محمد رضا زرین دست

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد
رشته علوم جانوری گرایش فیزیولوژی

مهر ۱۳۸۸

چکیده

هدف از تحقیق حاضر بررسی نقش رسپتور های CB1 کانابینوئیدی ناحیه آمیگدال مرکزی در پاداش ناشی از مرفین در موش نر بزرگ آزمایشگاهی نژاد Wistar می باشد. نتایج به دست آمده نشان داد که سه روز تزریق زیر جلدی مرفین (2, 4, 6 mg/kg) می تواند ترجیح مکان شرطی شده وابسته به مقدار را در این حیوانات القاء کند. مرفین هیچ گونه اثری بر فعالیت حرکتی موش شرطی شده در زمان انجام آزمون نداشت. تزریق درون مغزی آگونیست رسپتور های CB1، ACPA (0/5,2/5,5 ng/rat) به درون ناحیه آمیگدال مرکزی باعث تقویت اثر ترجیح مکان شرطی شده ناشی از یک مقدار بی اثر مرفین (2 mg/kg) شد. از سویی دیگر تزریق مقادیر بالای ACPA (5 ng/rat) به درون آمیگدال مرکزی به تنهایی نیز باعث القاء ترجیح مکان شرطی شده شد. همچنین قابل ذکر است که تزریق همزمان مقدار بالایی از ACPA به همراه مرفین فعالیت حرکتی را در حیوانات مورد آزمایش کاهش داد. از سویی دیگر تزریق درون آمیگدالی آنتاگونیست رسپتور های CB1، AM251 (60,120 ng/rat) به تنهایی تنفر مکانی یا CPA کرد. علاوه بر این تزریق درون آمیگدالی AM251 در برهمکنش با مرفین به صورت وابسته به مقدار باعث مهار ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مرفین شد. تزریق AM251 به تنهایی هیچ گونه تاثیری بر روی فعالیت حرکتی نداشت اما در حالت ترکیب با مرفین باعث کاهش فعالیت حرکتی شد. همچنین AM251 بدون هیچ گونه اثری بر روی فعالیت حرکتی، پاسخ القاء شده ACPA بر روی مرفین را معکوس نمود. تزریق درون مغزی ACPA یا AM251 به ترتیب باعث افزایش یا کاهش بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مرفین (6mg/kg) شد. در این آزمایش هیچ گونه اثری بر فعالیت حرکتی دیده نشد. نتایج به دست آمده نشان می دهد که رسپتورهای CB1

کانابینوئیدی ناحیه آمیگدال مرکزی (CeA) درالقاء پاداش و همچنین در اکتساب و بیان ترجیح مکان شرطی

شده ناشی از مرفین دخالت بسزایی دارند.

کلمات کلیدی: ACPA، AM251، ترجیح مکان شرطی، موش بزرگ آزمایشگاهی

فصل اول

مقدمه

۱-۱- سیستم لیمبیک^۱

سیستم لیمبیک شامل مجموعه ساختارهای ابتدایی تکاملی مغز است که در بالای ناحیه ساقه مغزی و زیر ناحیه کورتکس قرار گرفته است. به طور کلی سیستم لیمبیک در بسیاری از احساسات و انگیزه ها مثل غذا خوردن و رفتار جنسی که برای بقا مورد نیاز است دخالت دارد [1]. ساختارهای به خصوصی از سیستم لیمبیک در حافظه نقش دارند. این ساختارها شامل آمیگدال و هیپوکامپ می باشد [2]. سیستم لیمبیک دارای سیستم های قشری و زیر قشری می باشد. سیستم قشری شامل ساختارهای زیر است: قشر بویایی، هیپوکامپ و قشرهای مجاور آن، بخشی از قشر قطبی گیجگاهی و ناحیه قاعده ای - جانبی آمیگدال. سیستم های زیر قشری لیمبیک نیز قسمتی از مجموعه آمیگدال (آمیگدال مرکزی)، هسته اکومبیس، هیپوتالاموس، قسمتی از تالاموس و نواحی لیمبیک مغز میانی شامل ناحیه تگمنتوم شکمی، هسته رافه، ناحیه خاکستری دور قناتی را شامل می شود [3].

۱-۱-۱- آمیگدال

واژه آمیگدال برای اولین بار در سال ۱۸۱۹ توسط آناتومیستی به نام بورداخ^۲ برای بیان توده‌ی سلولی بادامی شکلی در عمق کورتکس وابسته به گیجگاه^۳ در انسان به کار گرفته شد [4,5]. آمیگدال از گروه های سلولی مجزا تشکیل یافته است که یک سری از آنها شامل هسته جانبی^۴ و هسته قاعده ای^۵ می باشند که امروزه این دوهسته را باهم به نام آمیگدال قاعده ای - جانبی^۶ می نامند [6,7,8]. ناحیه دیگری نیز وجود دارد که ناحیه قاعده ای - جانبی را در بر گرفته است و شامل هسته مرکزی^۷ و هسته میانی^۸ و هسته قشری^۹ است که از قدیم به مجموعه این هسته ها کمپلکس آمیگدال^{۱۰} می گویند [9,10]. با استفاده از تکنیک گلژی توانستند به مروفولوژی نورون های حاضر در هسته های مرکزی و قاعده ای - جانبی آمیگدال پی ببرند [11,12]. با استفاده از داده های مربوط به این تکنیک معلوم

¹ Limbic system

² Burduch

³ Temporal cortex

⁴ Lateral nucleus

⁵ Basal nucleus

⁶ Basolateral nucleus

⁷ Central nucleus

⁸ Medial nucleus

⁹ Cortex nucleus

¹⁰ Complex Amygdala

شد که کمپلکس قاعده ای - جانبی شامل دو نوع نورون می باشد ۱- نورون های بزرگ هرمی [13,14,15]، دوکی- متراکم که حاوی گلوتامات هستند و ارسالات خارجی اصلی کمپلکس را فراهم می آورند [16,17] ۲- نورون های غیر هرمی، دوکی - غیر متراکم که حاوی GABA، استیل کولین ترانسفراز و نوروپپتیدها می باشند و به صورت محیطی قرار گرفته اند و فیبر های عصبی خود را به تالاموس می فرستند [18,19]. اطلاعات به دست آمده از نورون های موجود در ناحیه قاعدهای- جانبی پیشنهاد می کند که نورون دوکی متراکم و نورون دوکی غیر متراکم خصوصیات شلیک پتانسیل عمل ۱ و مقاومت داخل غشائی دارند. از ارسالات خارجی کمپلکس قاعدهای- جانبی آمیگدال می توان ۱- ارتباط دو طرفه با کورتکس پیش پیشانی ۲ ۲- ارتباط غیر مستقیم با هسته دم دار- پوتامن ۳ ۳- ارتباط با هسته اکومبنس ۴- و در نهایت ارتباط با ناحیه هسته مرکزی آمیگدال را نام برد [20]. ارتباط دو طرفه با کورتکس احتمالاً در درک ترس و اضطراب نقش دارد [21]. هسته مرکزی شامل ناحیه هسته مرکزی کناری است که شامل نورون ها با سایز متوسط و خار مانند متراکم می باشد که به طور کلی حاوی GABA به عنوان نوروترانسمیتر اصلی و حاوی پپتید های گوناگون مانند انکفالین ۵ و نوروتانسین ۶ و هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین ۷ می باشند [22]. در مجموع نورون های گابارژیک شامل دو نوع می باشند.

نوع اول نورون هایی که فقط پپتید آنکفالین دارند و نوع دوم نورون هایی که فقط CRH دارند. هر دو نوع این نورون ها به میزان مساوی حاوی پپتید نوروتانسین می باشند [23]. ناحیه هسته میانی مرکزی آمیگدال حاوی نورون هایی با نوروپپتید های گوناگون و حاوی گلوتامات می باشد. این دو گروه نورون دارای مقاومت داخلی بالا و خصوصیات شلیک پتانسیل عمل می باشند. نورون های هسته مرکزی آمیگدال از لحاظ مورفولوژیکی با نورون های هسته قاعده ای - جانبی متفاوت می باشند. این موقعیت نشان می دهد که این دو هسته از لحاظ جنینی منشا متفاوتی دارند [24,25,26]

¹ firing

² Prefrontal cortex

³ caudate-putamen

⁴ nucleus accumbens

⁵ Enkephaline

⁶ neurotensin

⁷ CRH

۱-۱-۱-۱-۱- خصوصیات سیناپسی هسته آمیگدال مرکزی

آزمایشات و مطالعات انجام شده بر روی موش های بزرگ آزمایشگاهی^۱ نشان می دهد که نورون های حاضر در هسته مرکزی میانی (CeM) و هسته مرکزی کناری (CeL) از هسته های جانبی و قاعده ای، آوران های گلوتاماترژیک دریافت می کنند که در نهایت باعث فعال شدن رسپتور های گلوتاماترژیک AMPA و NMDA می شوند [27,28]. در مغز خوکیه هندی نیز دیده شده است که هسته مرکزی کناری (CeL) آوران های فراوانی را از ناحیه هسته جانبی دریافت می کند. اما نورون های هسته مرکزی میانی (CeM) عموماً از هسته قاعده ای آوران هایی را دریافت می کنند. آوران های تحریکی وارده به نورون های (CeL) حاوی رسپتور های متابوتروپیک گلوتاماتی هستند که همانند سایر نواحی مغزی فعال شدن این رسپتورها باعث سرکوب این آوران های سیناپسی می شوند [29,30]. در هسته مرکزی جانبی (CeL) دو نوع از رسپتور های یونوتروپیک گابا نیز حضور دارند. یک نوع آن شامل GABA-A است که توسط مقدار کمی از بی کوکلین^۲ (آنتاگونیست رسپتور های GABA-A) مهار می شود. نوع دوم رسپتورها، مشابه GABA-C می باشد که مقاومت بالایی به بی کوکلین دارد. به نظر میرسد که این مقاومت نسبت به بی کوکلین به واسطه فعال شدن رسپتورهای نیکوتینی استیل کولینی است [30,31]. آمیگدال در عملکردهای شناختی مانند احساسات و یادگیری و حافظه و توجه و درک اشیاء دخات دارد. در قدیم تاکید بر این بود که آمیگدال در احساسات منفی مثل ترس، اضطراب، استرس، و افسردگی نقش دارد اما امروزه مدارکی وجود دارد که نقش آمیگدال در احساسات مثبت مانند پاداش و آرامش نیز مطرح می باشد [32,33].

۱-۱-۱-۲- وایران های^۳ آمیگدال

مطالعات نشان می دهد که هسته های آمیگدال آوران های^۴ فراوانی را از بسیاری از نقاط مختلف مغزی دریافت میکند [34]. وایران های ارسالی از آمیگدال نیز بسیار فراوان و پراکنده می باشد و شامل نواحی قشری و زیر قشری است [35,36]. مطالعات انجام شده بر روی موش بزرگ آزمایشگاهی، میمون ها و گربه ها نشان می دهد که یک تشابه سازمان یافته ای در آوران ها و وایران های آمیگدال در این سه

¹ rat

² bicuculline

³ afferent

⁴ efferent

گونه وجود دارد. به طور کلی پیام های حسی وارده به آمیگدال در سه گروه قرار دارد، پیام هایی که از ناحیه قشری و ساختارهای تالاموسی منشا می گیرند و یا پیام هایی که از هیپوتالاموس و ساقه مغز می آیند. پیام های آمده از ناحیه قشری و تالاموس شامل اطلاعاتی از نواحی حسی و ساختار های مربوط سیستم حافظه می باشد. اطلاعات به دست آمده از هیپوتالاموس منشا گرفته از سیستم های مربوط به اعمال اتونومیک و یا رفتاری می باشد. از ساقه مغز آوران های مهمی به آمیگدال می رسند که از جمله آنها می توان به ورودی های تگمتوم شکمی و پل مغزی اشاره کرد [37,38,39]

۱-۱-۱-۳- ارتباطات آمیگدال با سایر نواحی مغزی

آمیگدال با فرستادن ایمپالس هایی به هیپوتالاموس باعث فعال شدن سیستم عصبی سمپاتیک می شود [40]. آمیگدال در ارتباط با هسته مشبک تالاموس باعث افزایش رفلکس ها می شود [41]. آمیگدال با فعال کردن هسته لوکوس سرلئوس^۱ و هسته کناری پشتی تگمتوم باعث فعال کردن سیستم دوپامینرژیک می شود [42,43]. برخی از آکسون ها از آمیگدال به هسته دسته منزوی و هسته حرکتی پشتی واگ می روند و از سویی دیگر هسته مسیر منزوی رشته هایی را از طریق هسته های پارابراکیال به ناحیه پشتی آمیگدال می فرستند. از طریق این ارتباطات، آمیگدال اطلاعات احشایی و چشایی را دریافت می کند و می تواند بر اعمال قلبی - عروقی و تنفسی تاثیر داشته باشد [44,45]. اکنون مشخص شده است که کمپلکس آمیگدال علاوه بر ارتباطات با نواحی بویایی، و هیپوکامپ ارتباطات متعددی با نواحی منتشر در نئوکورتکس دارد. این نواحی شامل شکنج سینگولیت، بخش هایی از لوب گیجگاهی، پیشانی، و پس سری شامل ناحیه بینایی و شنوایی می باشد [46,47].

۱-۱-۱-۴- ارتباطات داخلی آمیگدال

اطلاعات به دست آمده نشان می دهد که داده های حسی که وارد آمیگدال می شود، در سرتاسر هسته های قاعده ای - جانبی پیش رفته و پس از ناحیه جانبی به ناحیه میانی ارسال می شود. بعد از این ناحیه داده ها به هسته مرکزی وارد شده و این ناحیه همچون موقعیت خروجی عمل می کند. این اطلاعات نشان دهنده پردازش گسترده اطلاعات ورودی آمیگدال قبل از منتهی شدن به پاسخ مناسب می

¹ locus coeruleus

باشد. امروزه اطلاعات کافی در مورد فیزیولوژی سیناپسی این جریانات و چگونگی این شبکه ارتباطی که اطلاعات وارد شده را کامل می کند، در دسترس نیست [48,49].

۱-۱-۱-۵- نقش کمپلکس آمیگدال

تقریباً نزدیک به یک قرن است که ثابت شده است که ناحیه لوب گیجگاهی که آمیگدال نیز شامل آن می شود در احساسات نقش مهمی به عهده دارد [50]. افرادی همانند کلوور و بیوسی^۱ مطالعه خود را بر این اساس قرار دادند که با تخریب ناحیه لوب گیجگاهی چه اختلالاتی در رفتار حیوانات آزمایشگاهی مشاهده می شود. امروزه این اختلالات رابه نام سندروم کلوور- بیوسی^۲ نامیده اند [51]. دیده شده است که در میمونی که عمل تخریب در ناحیه گیجگاهی رخ داده است می تواند عدم ترس، عصبانیت، افزایش حس جستجو گرانه، افزایش میل جنسی، آکنوزی بینایی و از دست دادن بر هم کنش های اجتماعی را مشاهده کرد [52,53]. به دنبال آن تنها با تخریب ناحیه آمیگدال بسیاری از حالات که در بالا ذکر شد همانند از بین رفتن ترس، عصبانیت، حس جستجو گرانه را میتوان نام برد [54].

۱-۱-۱-۶- آمیگدال و سیستم پاداش

مطالعات نشان می دهد که آمیگدال در پروسه یادگیری احساسات نقش مهمی را بر عهده دارد [55]. در یکسری از آزمایشات نشان داده شده است که موش بزرگ آزمایشگاهی^۳ می تواند رفتار مربوط به جستجوی غذا و یا باقی ماندن در محیطی که حاوی پاداش است را یاد بگیرد (همانند قسمتی از دستگاه ترجیح مکان شرطی A یا B که در آن شرطی شده است). در موش های بزرگ آزمایشگاهی که آمیگدال آنها تخریب شده است این نوع یادگیری از بین می رود [56]. بسیاری از مطالعات اولیه بر روی موش ها و پریمات ها نقش مهمی را برای آمیگدال در فرایند یادگیری محرک- پاداش^۴ را نشان داده اند [57]. با استفاده از آزمایشات گوناگونی همچون تمایز بینایی^۵، مدل معکوس شدن^۶ و ترجیح مکان شرطی شده^۷ حیوان یاد می گیرد که کدام محرک یا مکان را برای به دست آوردن پاداش (که معمولاً آب یا غذا است)

¹ Kluver and Bucy

² kluver bucy

³ rat

⁴ stimulus-reward learning

⁵ Visual- discrimination

⁶ reversal task

⁷ Conditioned place preference

انتخاب کند. در روش تمایز بینایی حیوان یاد میگیرد که محرک مثبت را نسبت به محرک منفی ترجیح دهد و آن را انتخاب کند. و در مدل معکوس شدن محرک منفی به محرک مثبت تبدیل می شود و حیوان محرک منفی را انتخاب می کند. در روش ترجیح مکان شرطی شده حیوان به مکانی بر می گردد که در آن موفق به دریافت پاداش می شود و از مکانی که شکست در رسیدن پاداش است جلوگیری می کند. دیده شده است که با تخریب همه یا بیشتر بخش های آمیگدال نواقص زیادی در فرایند یادگیری محرک - پاداش دیده می شود. در یافته های اخیر تاکید بر این است که در پریمات ها آمیگدال نقش کلی را در ارتباط با محرک که باعث تولید پاداش می شود بعهدہ دارد. و همچنین آمیگدال در به یاد سپردن خصوصیات محرک نیز دخالت دارد [58,59].

برای اینکه آمیگدال در فرایند پاداش نقش داشته باشد با ساختار های قشری و زیر قشری شامل هسته اکومبنس^۱ و ناحیه تگمنتوم شکمی^۲ و جسم سیاه^۳ و پیش مغز قاعده ای^۴ و قشر پیش پیشانی^۵ در گیر می باشد (شکل ۱-۱). با توجه به نقش آمیگدال در پروسه پاداش می توان اساس محکمی در درک بسیاری از عملکرد های که تحت تاثیر پاداش ایجاد می شود مانند یادگیری و حافظه و اعتیاد را به دست آورد. با توجه به شکل زیر می توان به ارتباط میان آمیگدال و سایر نواحی مغزی که درگیر با پاداش می باشند، پی برد. ارتباطات داخل آمیگدال که اطلاعات را به داخل و خارج از آمیگدال ارسال می کنند را بیان می کند [60].

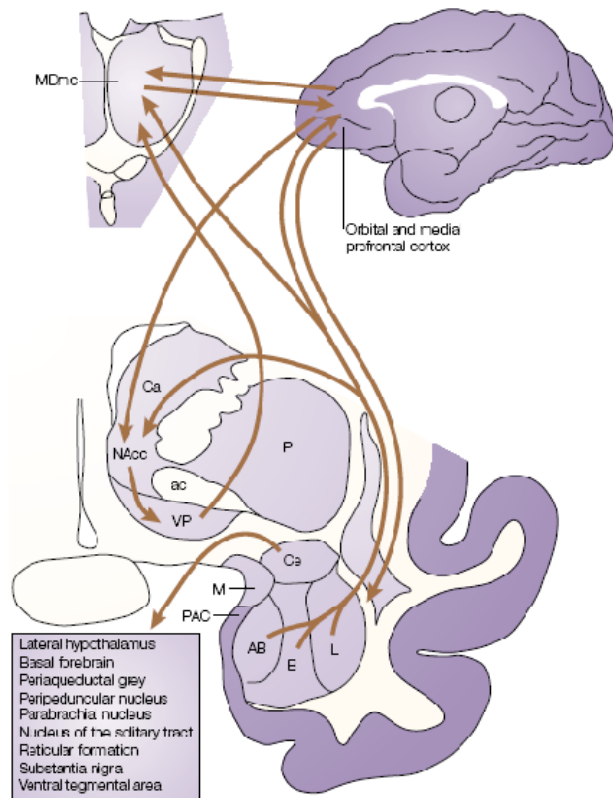
¹Nucleus accumbens

²ventral tegmental area

³substantia nigra

⁴basal fore brain

⁵pre frontal cortex



شکل ۱-۱- رابطه آناتومیکی کمپلکس قاعده ای- جانبی و هسته مرکزی آمیگدال با سایر نقاط مغزی: کمپلکس قاعده ای - جانبی آمیگدال شامل هسته جانبی (L)، هسته قاعده ای (B)، و مجموعه هسته قاعده ای (AB) می باشد. هر کدام از این هسته ها حاوی نورون هایی هستند که فیبر های عصبی شان را به طور مستقیم به هسته اکومبنس^۱ (NAcc)، هسته میانی پشتی تالاموس^۲ (MD) ارسال می کنند. علاوه بر این ها کمپلکس قاعده ای - جانبی به صورت دو طرفه با کورتکس بینایی و پیش پیشانی میانی در ارتباط است. هسته مرکزی آمیگدال فیبر عصبی فراوانیبه ساختمان های مغز جلویی و هسته های پل مغزی ارسال می کنند. Ca^۳: هسته دمدار، M^۴: هسته میانی آمیگدال، P^۵: پوتامن، PAC^۶: کورتکس پیش آمیگدال، PV^۷: پالیدوم شکمی [67].

¹ nucleus accumbens

² mediodorsal nucleus of the thalamus

³ Caudate nucleus

⁴ medial nucleus of amygdala

⁵ putamen nucleus

⁶ periamygdaloid cortex

⁷ ventral pallidum

۱-۲-۱- سیستم اپیوئیدی^۱

تهیه عصاره تریاک از گیاه خشخاش^۲ دارای تاریخچه طولانی بوده و از چند هزار سال قبل تهیه این عصاره برای درمان درد صورت می گرفته است [61,62]. در سال ۱۸۰۳ شخصی به نام سرتورنر^۳ یک نمونه کریستالی با ساختمان عمدتاً آلکالوئیدی را از گیاه خشخاش استخراج کرد و نام آن را مورفین^۴ نهاد که این نام برگرفته از مورفوس^۵ (نام خدای خواب و رویای یونانیان قدیم) می باشد [63]. بعد ها نشان دادند که این ماده مسئول فعالیت ضد دردی^۶ تریاک خام می باشد. بعد از آن آلکالوئیدهای دیگر نیز استخراج شدند که در سال ۱۸۳۲ کودئین^۷ و در سال ۱۸۴۸ پاپاورینه کشف شدند [64]. بعد ها در اواسط قرن نوزده استفاده از آلکالوئیدهای خالص رواج بیشتری یافت و مشکلات مربوط به استفاده بیش از حد این مواد و ایجاد اعتیاد در افراد، منجر به مطالعه بیشتر برای یافتن آنتاگونیست مورفین شد که در سال ۱۹۵۱ ماده ای به نام نالورفین^۸ معرفی شد. نالورفین که آنتاگونیست اثرات ضد دردی مورفین در در انسان است اما خود می تواند به تنهایی نیز باعث ایجاد اثرات ضد دردی شود [65].

¹ Opioids system

² papaver somniferum

³ serturner

⁴ morphine

⁵ Morpheus

^۶ analgesia

⁷ codeine

⁸ nalorphine



شکل ۱-۲- گیاه *Papaver somniferum* یا خشخاش: این گیاه محتوی مورفین و مواد آکالوئیدی فراوانی است و در گذشته از این مواد جهت درمان بسیاری از بیماری ها استفاده می کردند ولی امروزه به دلیل سوء استفاده از این گیاه، کشت آن به صورت غیر قانونی در آمده است [63].

۱-۱-۲-۱- رسپتورهای اوپیوئیدی

به دنبال کشف ساختمان رسپتورهای اوپیوئیدی در سال ۱۹۷۳ و کشف اوپیوئیدهای درون زا^۱ در سال ۱۹۷۵، مقادیر زیادی از اطلاعات به دست آمده حضور چندین نوع رسپتور اوپیوئیدی را تاکید می کرد. از جمله مدارکی که حضور چندین رسپتور اوپیوئیدی را تاکید می کرد این بود که خانواده های مختلف اوپیوئیدی درجات مختلفی از توانایی را در آزمون های زیستی مختلف از خود نشان می دهند [66].

۱-۱-۲-۱-۱- رسپتور μ و زیر مجموعه های آن

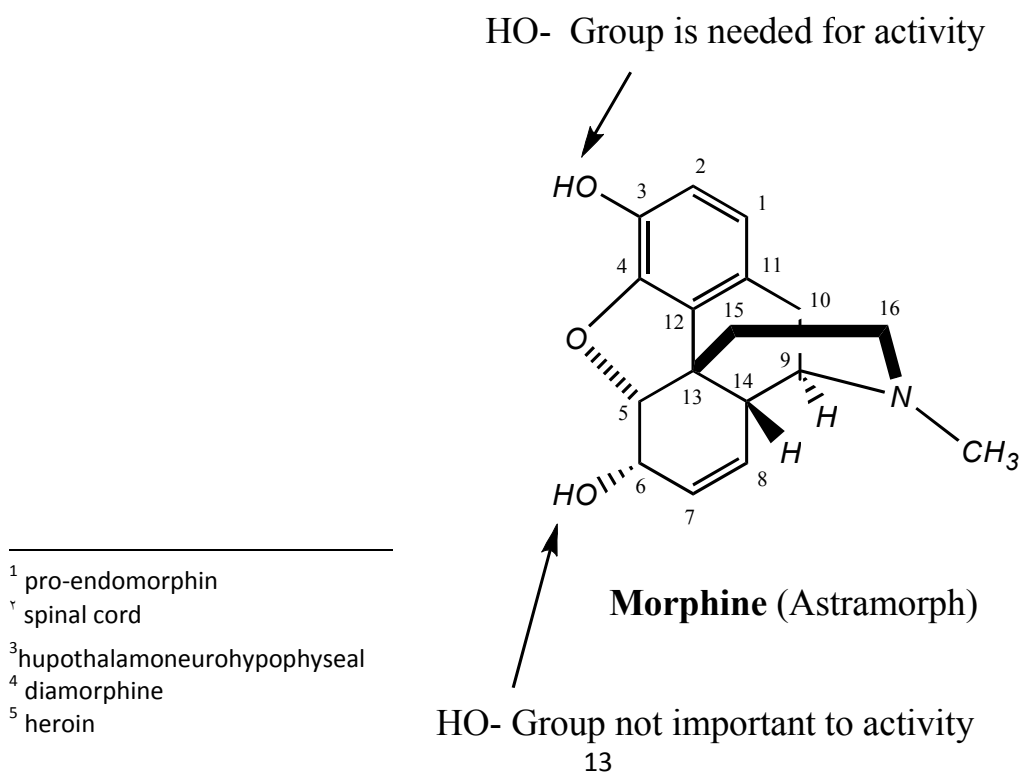
ژن MOR-1 کد دهنده رسپتورهای μ است که در حدود ۵۰ الی ۷۰٪ تشابه با ژن های DOR-1 و MOR-1 که به ترتیب کد دهنده رسپتورهای δ و k هستند را دارند. در موش فاقد ژن MOR-1 نشان داده شده است که مورفین هیچ گونه اثر ضد دردی را نشان نمی دهد. این نتیجه خود بیان گر دو امر مهم می باشد: ۱- مورفین اثر ضد دردی خود را از طریق رسپتورهای μ انجام می دهد ۲- مورفین از طریق رسپتورهای k و δ هیچ گونه اثر ضد دردی بر جای نمی گذارد. رسپتورهای μ شامل دو نوع رسپتور $\mu 1$ و $\mu 2$ است که هر دوی این رسپتورها برای اولین بار از ایلئوم خوک گرفته شده است. آگونیست هر دو این رسپتورها مورفین است و فعالیت عملکردی رسپتور $\mu 1$ شامل: ۱- تسکین درد ۲- کاهش تپش قلب ۳- ایجاد آرامش. اثرات رسپتور $\mu 2$ نیز شامل: ۱- کاهش فعالیت تنفسی ۲- ایجاد سرخوشی ۳- وابستگی فیزیکی می باشد [67].

¹Endogenous opioids

پرواندومورفین^۱ می باشد. انکفالین به طور گسترده ای در سرتاسر سیستم مرکزی عصبی حضور دارد که از این مراکز می توان سیستم لمبیک^۲ - هسته میانی تالامیک^۳ - نواحی خاکستری دور بطنی^۴ - طناب نخاعی^۵ را نام برد و قابل ذکر این که همه این مراکز آوران های مربوط به درد را دریافت می کنند. داینورفین در ناحیه هیپوتالامونوروهیپوفیزی^۳ حضور دارد اما هنوز عملکرد آن مشخص نمی باشد. این گروه همچنین در سیستم لمبیک و تالاموس که مربوط به نواحی دریافت کننده درد می باشند حضور دارند [72].

۱-۲-۱-۳- مورفین

مورفین یک داروی ضد درد قوی اوپیوئیدی است که همانند دیگر اوپیوئیدها مثل دیامورفین^۴ و هروئین^۵ هروئین^۵ به طور مستقیم بر روی سیستم عصبی مرکزی اثر می گذارد. مورفین نسبت به سایر داروها بسیار بسیار اعتیادآور می باشد و سطح تحمل و وابستگی فیزیولوژیکی رابه میزان زیادی بالا می برد [73] (شکل ۳-۱).



شکل ۱-۳- ساختمان شیمیایی مورفین : مورفین با اثر بر روی رسپتور^۱ اپیوئیدی باعث ایجاد اثرات ضد درد، سرخوشی ، سرکوب سیستم تنفسی و سرفه در انسان می شود[73]

۱-۲-۱-۳-۱- اثرات مورفین

مورفین به صورت زیر جلدی^۱، درون سیاهرگی^۲ و تزریق نخاعی^۳ تزریق می شود. استفاده از مقادیر بالایی از مورفین اثرات مخرب شدیدی را بر جای می گذارد که از مهمترین آنها سرکوب سیستم تنفسی می باشد. در بیمارانی که از مقادیر بالای مورفین استفاده شده است مشاهده کردند که حالت آرامش و سستی شدیدی ایجاد شده و مردمک چشم ها منقبض می شود. از دیگر اثرات سوء مورفین ایجاد تهوع است که به واسطه فعال کردن بخشی از سیستم عصبی مرکزی به نام مرکز شلیک شیموتاکسی^۴، اعمال اثر می کند. از دیگر اثرات مورفین در سیستم عصبی مرکزی سرکوب سرفه و سینه درد، ایجاد آرامش و وابستگی که در نهایت باعث اعتیاد می شود. مورفین همچنین اثرگذار در ماهیچه های روده و مجاری ادراری می باشد و باعث انقباض اسفنگتر و کاهش حرکات پرستالیتیک روده می شود. مورفین با آزاد سازی هیستامین نیز باعث ایجاد حالت خارش در پوست می شود[74,75].

۱-۲-۱-۳-۲- مورفین و پاداش^۵

پاداش های طبیعی شامل خوردن، آشامیدن و میل جنسی است. پاسخ مناسب به پاداش های طبیعی از لحاظ تکامل بقاء و تولیدمثل مهم می باشند. تحقیقات نشان می دهد که داروهای اعتیاد آور بر روی سیستم پاداشی مغز عمل می کنند. بایستی بدانیم که مغز برای پاسخ به پاداش های طبیعی و نه دارو ها تکامل یافته اند، اما بشر در طول تکاملی خود فهمیده است که چطور می تواند این سیستم پاداشی مغز را

¹subcutaneous

²intravenous

³epidural

⁴chemotactic trigger

⁵reward

بطور مصنوعی تحریک کند و با ایجاد این تحریک، رفتار هایی را در خود القاء نماید و تلاش هایی برای به دست آوردن مجدد آن¹ به وجود می آید. مدارک رفتاری نشان می دهد که اعتیاد به اویپوئیدها یک پدیده پیچیده ای است که شامل بسیاری از فاکتورهای زیستی و اجتماعی است [76]. در دهه ۱۹۶۰ محققین سعی نمودند که با تحریک مناطق معینی از مغز نقش آن ها را در روند پاداش ناشی از برخی از محرک های محیطی آشکار سازند. نتیجه این پژوهش ها نشان داد که رفتار حیوان را می توان با تحریک الکتریکی برخی از قسمت های مغز شامل پیاز بویایی، هسته اکومبسنس، ناحیه تگمنتوم شکمی، جسم سیاه تقویت نمود. در شرایط طبیعی رها سازی نورو ن های دوپامینرژیک که از ناحیه تگمنتوم شکمی منشاء گرفته و به نوکلئوس اکومبسنس می روند، تحت تاثیر مهار تونیک اینتر نورو ن های گابارژیک که در ناحیه تگمنتوم شکمی قرار دارند، می باشند و موجب تنظیم رها سازی دوپامین در نوکلئوس اکومبسنس می شوند. و در نتیجه رفتار های پاداشی بطور طبیعی بروز می کنند. مطالعات اخیر مویید این نظریه است که علاوه بر سیستم دوپامینرژیک سیستم های نوروترانسمیتری دیگری نیز دخالت دارند که از آن جمله می توان به موارد زیر اشاره نمود. سیستم اویپوئیدی ظاهراً علاوه بر اوپیات ها، برای اثرات تقویت الکل و نیکوتین نیز مهم می باشد. مثلاً آنتاگونیست های اویپوئیدی اثرات تقویتی نیکوتین والکل را در چند مدل حیوانی کاهش می دهند. این شواهد نشان می دهد که تداخل عمل دوپامین مزولمبیک و سیستم اویپوئیدی در فرایند سوء استفاده دارویی مهم می باشند.

بسیاری از مطالعات نشان می دهد که با تزریق مورفین به موش بزرگ آزمایشگاهی^۲ اثر ترجیح مکان شرطی یا cpp^۳ مشاهده می شود. (ترجیح مکان شرطی یا cpp یک آزمون رفتاری است که برای تعیین میزان قدرت داروها برای ایجاد حافظه و یادگیری و پاداش، به کار میرود) [77,78]. به نظر می رسد که سیستم مزولمبیک دوپامینرژیک که شامل مسیر ارسالی از ناحیه تگمنتوم شکمی^۴ به هسته اکومبسنس^۵ می شود یک مسیر حیاتی برای شروع وابستگی فیزیولوژیکی اویپوئیدها می باشد [79]. البته مسیرهای دیگر همانند هیپوکامپ و آمیگدال [80]، کورتکس میانی [81]، هیپوتالاموس جانبی [82] نیز در فعالیت پاداشی اویپوئیدها نقش دارند. نشان داده شده است که با تزریق مورفین به ناحیه تگمنتوم شکمی می

¹ Drug- seeking

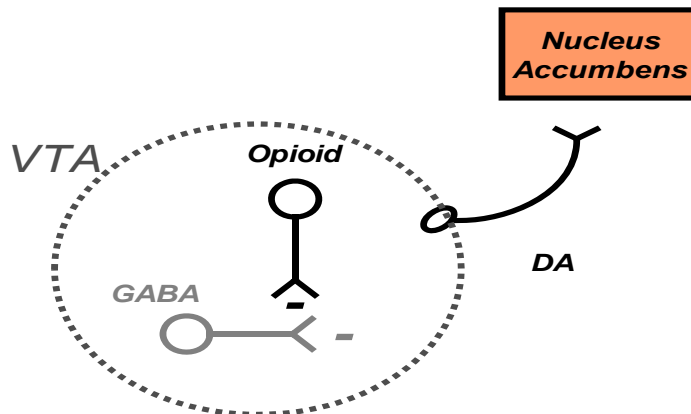
² rat

³ Conditional place preference

⁴ Ventral tegmental area

⁵ nucleus accumbence

توانیم اثر **cpp** را مشاهده کنیم. که این خود پیشنهاد کننده این است که با فعال شدن رسپتور های اویپوئیدی در ناحیه تگمتوم شکمی اثر پاداشی را می توان مشاهده کرد [83,84,85] (شکل ۱-۴). از سویی دیگر مشاهداتی وجود دارد که نشان می دهد با تزریق آگونیست رسپتورهای μ اویپوئیدی مثل **DAMGO** به ناحیه تگمتوم شکمی می توان اثر **CPP** را مشاهده کرد. اما با تزریق آگونیست رسپتور های کاپا اویپوئیدی مثل **u50-488h** تنفرمکانی^۱ مشاهده می شود [86]. پس می توان نتیجه گرفت که فقط با فعال کردن رسپتور های μ اویپوئیدی می توان پاداش را مشاهده کرد [87]. برخی از مطالعات مربوط به ترجیح مکان شرطی پیش نهاد می کند که آمیگدال یک نقش مهمی را در تولید پاداش با استفاده از داروهای اعتیاد آور دارد. در میان هسته های متعدد آمیگدال، هسته مرکزی و قاعده ای - جانبی آمیگدال نقش مهمی را در فرایند پاداش - محرک دارد. یافته های مختلف نشان می دهد که آمیگدال نقش مهمی را در ترجیح مکان شرطی ناشی از مورفین را دارد [88-90].



شکل ۱-۴ - شماتیکی از مهمترین مسیر پاداش: در این شکل اهمیت اویپوئیدها در مسیر پاداش را نشان می دهد که این مواد با اثر مهاری شان بر روی نوروترانسمیتر مهاری گابا باعث افزایش آزاد سازی دوپامین می شوند [79].

¹ Aversion conditional place

۱-۲-۱-۴- محل فعالیت اویوئیدها در نورون ها

اویوئیدها در دو مکان فعالیت می کنند ۱- ترمینال عصبی پیش سیناپسی ۲- اثر بر روی نورون پس سیناپسی. فعالیت پیش سیناپسی اویوئیدها معمولا مهاری است که این فعالیت به منظور مهار آزاد سازی نوروترانسمیترها در ناحیه پیش سیناپسی است. مهار آزاد سازی نوروترانسمیتر میتواند اثر تحریکی در نورون بعدی داشته باشد که این حالت در شرایطی است که نوروترانسمیتری که قرار است آزاد شود در حالت نرمال اثر مهاری بر روی نورون بعدی خواهد داشت. اویوئیدها همچنین می توانند اثر مهاری پس سیناپسی داشته باشند و هیچ گونه اثر تحریکی بر روی نورون نداشته باشند. بنابراین محل و تراکم رسپتورهای اویوئیدی در یک نورون تعیین کننده اثرات کلی اویوئیدها می باشد.

۱-۲-۱-۵- مهار آزادسازی نوروترانسمیترها توسط اویوئیدها

آزادسازی نوروترانسمیتر توسط نورون ها به طور نرمال با دیپلاریزه شدن ترمینال عصبی و ورود کلسیم به درون سلول توسط فعال شدن کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ همراه است. پیش نهاد می شود که اویوئیدها با مهار ورود یون کلسیم به داخل و با افزایش دادن حرکت یون پتاسیم به بیرون از سلول و با مهار فعالیت آدنیل سیکلاز باعث مهار آزاد سازی نوروترانسمیترها میشوند. گزارش شده است که مورفین با اثر بر روی رسپتورهای μ باعث مهار آزاد سازی نوروترانسمیتر های مختلفی مثل نورادرنالین، استیل کولین و نروپتید P می شود [91].

۱-۲-۱-۶- فعالیت فیزیولوژیکی اویوئیدها

داروهای اویوئیدی از بارزترین آنها مورفین می باشد از طریق رسپتوری که روی غشاء نورون قرار دارد باعث ایجاد اثرات فارماکولوژیکی مثل اثرات ضد درد میشوند [92]. فعالیت پیش سیناپسی اویوئیدها برای ممانعت از آزاد سازی نوروترانسمیتر ها به نظر می رسد که مهمترین اثر این مواد در سیستم عصبی باشد. هر پنج نوع رسپتور اویوئیدی از طریق اتصال به G پروتئین مهاری به مکانیسم های درون سلولی وصل می شوند. داروهای اویوئیدی می توانند اثرات ضد درد، تغییر رفتار، وابستگی فیزیکی، تحمل [93] و پاداش [94] را ایجاد می کنند.