بسم الله الرحمن الرحيم
إنه من سليمان وإنه

دانشکده علوم پایه

پایان نامه کارشناسی ارشد

رشته علوم جانوری- گرایش فیزیولوژی

عنوان:

اثر ترکیبی دو داروی متادون و والپروات بر اکتساب و بیان تحمل و وابستگی به مورفین در موش های سوری نر

اساتید راهنما:

دکتر محسن خلیلی

دکتر زهرا کیاسالاری

دانشجو:

سمیرا وحیدی

دی ۱۳۹۱

تقدیم به خانواده مهربانم

و به آموزگاران راستینم

فهرست مطالب

چکیده ۱

فصل اول: مقدمه و کلیات ۲

۱-۱- مقدمه ۳

۱-۲-۱- گیرنده های اوپیوئیدی ۴

۱-۲-۲- مکانیسم عمل رسپتور های اوپیوئیدی ۵

۱-۳- تحمل ۷

۱-۴- وابستگی ۸

۱-۵-۱- نقش هسته های مغزی در اعتیاد به اوپیوئیدها ۹

۱-۵-۲- سیستم های نوروترانسمیتری و اعتیاد به اوپیوئیدها ۱۱

۱-۶- اعتیاد و اضطراب ۱۷

۱-۷- نوروترانسمیترهای مؤثر در اضطراب ۱۷

۱-۷-۱- سروتونین و اضطراب ۱۸

۱-۷-۲- دوپامین و اضطراب ۱۸

۱-۷-۳- نوراپی نفرین و اضطراب ۱۹

۱-۷-۴- گابا و اضطراب ۱۹

۱-۷-۵- گلوتامات و اضطراب ۲۱

۱-۸- متادون ۲۲

۱-۹- والپروات ۲۳

۱-۹-۱- اثرات بر سطوح گابا ۲۴

۱-۹-۲- اثر بر روی آنزیم های مربوط به مسیرهای متابولیکی گابا و متابولیسم مغزی ۲۴

۱-۹-۳- اثر روی کانال سدیم ۲۶
۱-۹-۴- اثر روی سایر نروترانسمیتر..... ۲۶
۱-۱۰- ضرورت و اهمیت تحقیق ۲۸
فصل دوم: مواد و روش ها ۲۹
۲-۱- مواد و ابزار استفاده شده در مراحل مختلف انجام کار ۳۰
۲-۲- حیوانات مورد مطالعه ۳۰
۲-۳- نحوه گروه بندی و درمان حیوانات ۳۱
۲-۴- تست تحمل درد ۳۳
۲-۵- روش القاءِ سندروم ترک و انواع رفتارهای مورد مطالعه ۳۴
۲-۶- مدل های تجربیِ سنجش اضطراب و افسردگی ۳۴
۲-۶-۱- ماز بعلاوه مرتفع ۳۴
۲-۶-۲- جعبه باز ۳۵
۲-۶-۳- مقیم- مهمان ۳۶
۲-۶-۴- معلق ماندن ۳۷
۲-۷- روشهای آماری ۳۸
فصل سوم: نتایج ویافته های تحقیق ۳۹
۳-۱- بررسی اثر والپروات، متادون و ترکیب آن دو بر اکتساب وابستگی به مورفین ۴۰
۳-۲- بررسی اثر والپروات، متادون و ترکیب آن دو بر [illegible] وابستگی به مورفین ۴۲
۳-۳- بررسی اثر والپروات، متادون و ترکیب آن دو بر میزان تحمل به مورفین ۴۴
۳-۴- بررسی اثر تجویز مزمن والپروات، متادون و ترکیبات آن دو بر میزان اضطراب ناشی از ترک مورفین ۴۵
۳-۵- بررسی اثر تجویز حاد والپروات، متادون و ترکیبات آن دو بر میزان اضطراب ناشی از ترک مورفین ۴۶
۳-۶- بررسی اثر تجویز مزمن والپروات، متادون و ترکیبات آن دو بر میزان افسردگی ناشی از ترک مورفین ۴۷

۳-۷- بررسی اثر تجویز حاد والپروات، متادون و ترکیبات آن دو بر میزان افسردگی ناشی از ترک مورفین ۴۸

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری ۴۹

۴-۱- بحث ۵۰

۴-۲- نتیجه گیری ۵۵

۴-۳- پیشنهادات ۵۵

فصل پنجم: منابع ۵۶

چکیده انگلیسی ۵۹

فهرست شکل ها

شکل ۱-۱: مکان گیرنده های اوپیوئیدی ۶

شکل ۱-۲: نمایی از عملکرد اوپیوئیدی ۹

شکل ۱-۳: نموداری از اجزای حیاتی سیستم پاداش مغز ۱۶

شکل ۱-۴: ساختار شیمیایی مورفین و متادون ۲۲

شکل ۱-۵: ساختار شیمیایی والپروات ۲۳

شکل ۱-۶: مکانیزم عملکرد والپروات ۲۵

شکل۲-۱- تست ماز بعلاوه مرتفع ۳۴

شکل۲-۲- تست جعبه باز ۳۶

شکل۲-۳- تست مقیم- مهمان ۳۷

شکل۲-۴- تست معلق ماندن ۳۸

فهرست نمودار ها و جدول ها

نمودار ۳-۱- اثر والپروات، متادون و ترکیبات آن دو بر اکتساب وابستگی به مورفین ۴۱

نمودار ۳-۲- اثر والپروات، متادون و ترکیبات آن دو بر بیان وابستگی به مورفین ۴۳

نمودار ۳-۳- اثر والپروات، متادون و ترکیبات آن دو بر میزان تحمل به مورفین ۴۴

جدول ۳-۱- اثر تجویز مزمن والپروات، متادون و ترکیبات آن دو بر میزان اضطراب ناشی از ترک مورفین ۴۵

جدول ۳-۲- اثر تجویز حاد والپروات، متادون و ترکیبات آن دو بر میزان اضطراب ناشی از ترک مورفین ۴۶

جدول ۳-۳- اثر تجویز مزمن والپروات، متادون و ترکیبات آن دو بر میزان افسردگی ناشی از ترک مورفین ۴۷

جدول ۳-۴- اثر تجویز حاد والپروات، متادون و ترکیبات آن دو بر میزان افسردگی ناشی از ترک مورفین ۴۸

چکیده:

مقدمه و هدف: با توجه به معضل وابستگی و تحمل در بیماران مصرف کننده اوپیوئیدها، همچنین با توجه به ناکار آمدی درمان‌های موجود و توصیه علوم جدید به درمان ترکیبی دارویی بیماری‌ها در فارماکولوژی مدرن، در مطالعه حاضر به بررسی اثر ترکیبی والپروات و متادون بر وابستگی و تحمل به مورفین پرداخته شده‌است.

مواد و روش ها: نود و هشت سر موش سوری انتخاب و به گروه های: سالین، مورفین، متادون، والپروات، والپروات+متادون به ترتیب با نسبت های مساوی، ۲ به ۱ و ۱ به ۲ تقسیم شدند. به‌جز موش های گروه سالین بقیه گروه‌ها دوزهای افزایشی مورفین را به مدت ۸ روز پیاپی دریافت کردند. در گروه درمانیِ اکتساب ۳۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین داروها تزریق می‌گردید. اما در گروه بیان فقط در روز هشتم نیم ساعت قبل از تزریق مورفین دارو تزریق می‌شد. برای اندازه‌گیری تحمل از آزمون غوطه وری دم استفاده شد . نهایتاً برای بررسی وابستگی به دنبال تزریق نالوکسان به‌مدت نیم ساعت حیوانات مشاهده رفتاری می‌شدند.

نتایج: رفتار پرش به عنوان شاخص ترین علامت وابستگی کاهش معنی‌داری را در گروه درمانی والپروات۲+متادون۱ نسبت به گروه‌های دیگر در فرایند اکتساب و بیان نشان داد . همچنین در گروه‌های والپروات و متادون۱+والپروات۲ اکتساب و بیان تحمل نسب به گروه مورفین کاهش معنی‌داری پیدا کردند.

نتیجه گیری: به‌طور کلی نتایج تحقیق حاضر نشان می دهد ترکیب دو داروی والپروات و متادون، خصوصاً با نسبت ۲ به ۱ در کاهش وابستگی و تحمل به مورفین دارای اثربخشیِ بیشتری می‌باشد.

واژگان کلیدی: وابستگی به مورفین، متادون، والپروات.

فصل اول:

مقدمه و کلیات

۱-۱- مقدمه:

اعتیاد به مواد مخدر یک نوع بیم اری مزمن عود کنندهٔ مغز است که مشخصهٔ آن از دست دادن کنترل بر مصرف دارو، تکرار تلاش ناموفق در ترک یا کاهش استفاده از مواد، ادامهٔ مصرف دارو با وجود عواقب منفی، کاهش تعامل در فعالیت های اجتماعی، شغلی و تفریحی و به جای آن رفتار جستجوی دارو یا خود تجویزی ، و ظهور علائم تحمل یا ترک می‌باشد (۲،۱).

مرکز مقابله با مواد مخدر و جرم سازمان ملل متحد [1] تخمین زده است که در سطح جهانی در سال ۲۰۰۹ بین ۱۴۹ تا ۲۷۲ میلیون نفر با میزان شیوع ۴/۵٪-۲/۸٪ بین سنین ۶۴-۱۵ حداقل یک بار، در سال قبل از مواد غیر قانونی استفاده کرده‌اند. کانابیس بیشترین استفاده کننده را نسبت به سایر مواد دارد و از نظر شیوع سالانه، به ترتیب کانابیس، محرک‌های نوع آمفتامین، مواد افیونی (اوپیوئیدها) و کوکائین قرار می‌گیرند (۳).

تریاک به عنوان ماده حاصل از گیاه خشخاش با نام *Papaver somniferum* برای بیش از ۶ هزار سال مورد استفاده قرار می گرفت. اسناد نشان دهندهٔ استفاده تریاک در پزشکی توسط مصریان، یونانیان و رومیان است، اما این مسئله در قرن ۱۸ با ظهور خواص اعتیادآور تریاک باعث شروع نگرانی هایی در مصرف آن شد . در سال ۱۸۰۶ یک داروساز آلمانی داروی جدیدی را به نام مورفین (برگرفته از مورفیس، خدای یونانی رویاها) به وسیلهٔ جداسازی ماده اصلی تشکیل دهندهٔ تریاک ساخت (۴).

مورفین به طور گسترده ای برای بی دردی در اعمال جراحی و بیهوشی مورد استفاده قرار می گیرد. با این حال، مورفین نیز سرخوشی آور است و می تواند بسیار اعتیاد آور باشد. استفاده مکرر یا طولانی مدت از آن منجر به ایجاد تحمل و وابستگی فیزیکی می شود (۵) که این مسئله باعث محدود کردن کاربرد بالینی آن و پیامدهای غم‌انگیز متعدد در میان مصرف کنندگان می گردد. چنین مشکلاتی در مصرف مورفین منجر به تلاش های مداوم

[1] united nations office on drug and crime (UNODC)

برای کشف مواد شبه افیونی دی‌گری که مطمئن تر، موثرتر و غیر اعتیاد آور باشند، شد؛ مجموعه ای از ترکیبات با فعالیت شبه اوپیوئیدی (آگونیست) مانند هروئین و متادون و آنهایی که در تضاد با فعالیت اوپیوئیدی (آنتاگونیست) هستند مانند نالورفین و نالوکسان در میان محصولات کشف شده بودند . متادون با توجه به فارماکوکینتیک کندتر و علائم ترک خفیف‌تر پس از قطع مصرف یک جایگزین مؤثر برای مورفین در درمان اعتیاد است (۴). نالوکسان در بازگرداندن اثرات سوء اوپیوئیدی در بالین استفاده می شود. معیاری که به طور گسترده برای طبقه بندی "اوپیوئید" استفاده می‌شود فعالیتی است که توسط نالوکسان قابل برگشت باشد (۶).

کشف این ترکیبات و اعمال فیزیولوژیک آنها به عنوان آگونیست و آنتاگونیست منجر به این فرضیه شد که این اثرات به وسیلهٔ گیرنده های خاصی میانجیگری می شوند (۷). این فرضیه توسط مطالعات اولیهٔ اتصال دارویی در اوایل دههٔ ۱۹۷۰ حمایت شد (۱۰-۸). این مطالعات توزیع فضایی، انتخابی و غیر یکنواخت مکان های اتصال اوپیوئیدها را در سیستم عصبی مرکزی جوندگان نشان داد و در نتیجه نشان دهندهٔ وجود گیرنده های اوپیوئیدی درونزاد بود.

۱-۲-۱- گیرنده‌های اوپیوئیدی:

سه دسته عمده پپتید در داخل خانواده اوپیوئیدهای درونزاد وجود دارد که شامل: انکفالین‌ها، دینورفین‌ها و اندورفین‌ها می‌باشد که به ترتیب از سه پیش ساز پروتئینی پروانکفالین، پرودینورفین و پرواوپیوملانوکورتین مشتق شده‌اند (۱۱). اوپیوئیدها اثرات بیولوژیکی خود را با اتصال به گیرنده های اوپیوئیدی و فعال نمودن آنها تولید می - کنند. تعداد گسترده‌ای از مطالعات فارماکولوژیکی، ایمونوهیستوشیمی و مولکولی نشان داده اند که ۴ نوع متمایز از

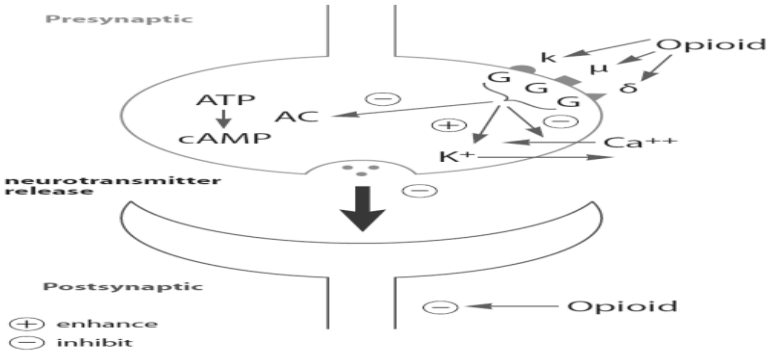
گیرنده‌های اوپیوئیدی به عنوان مو (μ)، دلتا (δ)، کاپا (κ)، و اورفانین- نوسی سپتین (زیر گروه ۱)[۲] موجودند که متعلق به خانوادهٔ بزرگ گیرنده‌های متصل شونده به جی پروتئین ها (GPCRs) می‌باشند. هر یک از این گیرنده‌ها یک توزیع آناتومیک منحصر به فرد در مغز، نخاع و محیط (مسیر معده‌ای-روده‌ای) دارند و می توانند در انتخاب لیگاند و پاسخ های دارویی متفاوت باشند (۱۴-۱۲). اگر چه تمام انواع گیرنده های اوپیوئیدی به طور گسترده ای در سیستم عصبی بیان می‌شوند، مورفین و دیگر اوپیوئیدهایی که به‌عنوان مسکن در بالین مصرف می‌شوند، اِعمال اثرات فیزیولوژیکی و رفتاری خود را در درجه اول از طریق فعال سازی گیرنده های مو نشان می دهند (۱۵). این گیرنده-های اوپیوئیدی به طور گسترده ای در مغز پستانداران بیان می شوند و الگوهای توزیع متفاوت و منحصر به فردی برای هر نوع گیرنده در گونه های مختلف دیده می شود. مطالعات نشان می دهند که رسپتورهای مو به شدت در پوتامن دمی، هسته آکومبنس، آمیگدال، تالاموس، هیپوتالاموس، ناحیهٔ تگمنتوم ش کمی و ماده سیاه بیان می شوند، در حالی که رسپتورهای دلتا به شدت در بولب های بویایی، پوتامن دمی، هسته آکومبنس، آمیگدال و کورتکس و رسپتورهای کاپا به شدت در هسته آکومبنس، پالیدوم شکمی، مناطق پراوپتیک، هیپوتالاموس و ماده سیاه بیان می - شوند (۱۶). همانطور که ذکر شد، گیرنده های اوپیوئیدی در مناطق درگیر در مسیر پاداش مغز، از جمله ناحیهٔ تگمنتوم شکمی، هسته آکومبنس، قشر، آمیگدال و تالاموس بیان می شوند، اگر چه تفاوت در نوع و سطح گیرنده - های بیان شده در این مناطق وجود دارد.

۱-۲-۲- مکانیسم عمل رسپتورهای اوپیوئیدی:

گیرنده‌ه‌ای اوپیوئیدی جفت شونده با پروتئین های جی مهاری (Gi/Go) هستند و پس از قرار گرفتن در معرض آگونیست‌ها به صورت حاد، عملکرد آدنیلیل سیکلاز را مهار، سطح آدنوزین منوفسفات حلقوی (cAMP) را کاهش و کانال های درونی تصحیح کننده پتاسیم را فعال می کنند و کانال های کلسیمی را به منظور کاهش

[2] nociceptin/orphanin FQ (ORL-1)

تحریک پذیری غشاء و مهار شلیک نورونی مهار می‌کنند. از طرفی گیرنده‌های اوپیوئیدی باعث فعال سازی سیستم-های پیامبر ثانویه متعددی از جمله PKC[3]، CamKII[4]، PLC[5] و ERK1/2[6] می‌شوند. همچنین فعال شدن گیرنده‌های مو باعث آغاز انتقال سیگنالی می شود که منجر به القاء و فعال شدن عوامل رونویسی (مانند AP_1[7]) می-گردد، که ممکن است باعث تغییرات بیان ژن مرتبط با توسعه تحمل و وابستگی شود (۱۸،۱۷).



شکل ۱-۱: مکان گیرنده‌های اوپیوئیدی.

پس از قرار گرفتن در معرض مکرر یا طولانی مدت مواد، سلول های عصبی دچار تحمل به این اثرات با یک بهبود متعاقب نرخ شلیک نورونی از طریق تنظیم افزایشی[8] سیستم cAMP می‌شوند و بیان Gαi/o و سیگنال-های پروتئینی دیگر از جمله پروتئین کیناز A وابسته به cAMP افزایش می‌یابد. تصور می‌شود که این سازگاری سلولی در اثر قرار گرفتن طولانی مدت در معرض آگونیست مم کن است با توسعه تحمل در فرد مصرف کنندهٔ اوپیوئیدهای نارکوتیک موازی باشد. هنگامی که این سازگاری برقرار شد حضور مداوم آگونیست مورد نیاز است؛ در غیر این صورت به دلیل تنظیم افزایشی سیستم cAMP و تحریک پذیری الکتریکی بالا، سلول به سرعت دپلاریزه می‌شود و در نهایت منجربه بروز علائم ترک می‌گردد (۱۹).

[3] Protein kinase C
[4] calcium/calmodulindependent protein kinase II
[5] Phospholipase C
[6] Extracellular signal regulated kinases
[7] activator protein-1
[8] up regulation

۱-۳- تحمل[9]:

تحمل به حالتی اطلاق می‌شود که به دلیل مصرف مداوم دارو برای رسیدن به اثرات مطلوب نیاز به افزایش دوز مصرفی و یا کاهش فواصل بین دوزها باشد. تحمل به مصرف مزمن مورفین ممکن است از سازگاری در انتقال سیگنال داخل سلولی پس از فعال سازی گیرنده مو بوجود آید. تغییر در گیرنده مو مزدوج با پروتئین جی از حالت مهاری یا Gi به حالت تحریکی یا Gs ، افزایش فعالیت پروتئین کیناز C و تنظیم افزایشی سیگنالینگ گیرنده NMDA که منجر به نفوذ کلسیم خارج سلولی می‌شود از جمله این تغییرات است (۲۰).

به این ترتیب تحمل می تواند بر اثر کاهش غلظت مؤثر آگونیست در جایگاه عمل، کاهش تعداد گیرنده-های اوپیوئیدی یا کاهش فعالیت مجدد آنها و تغییر در واکنش فعال شدن گیرنده به علت فعالیت مکانیسم هومئوستاتیکی، ایجاد شود. تحریک مداوم گیرنده‌های اوپیوئیدی توسط فسفریله شدن کینازهای گیرنده‌های متصل به جی پروتئین باعث غیر حساس شدن آنها می شود؛ بتا آرِستین[10] نیز با اتصال به رسپتور، باعث ورود آنها به درون نورون و کاهش تعداد گیرنده ها می گردد. با این حال، مطالعات دیگر نشان داده اند که مواد اوپیوئیدی که باعث ورود گیرنده‌ها می‌شوند در شروع تحمل ناکارآمد هستند (۲۱).

درمان مزمن با مورفین باعث بالا رفتن سطح سیتوزولی کلسیم، هم از طریق ورود کلسیم خارج سلولی و هم از طریق آزاد شدن کلسیم از منابع داخل سلولی آن می گردد که منجر به فعال شدن مسیر سیگنالینگ آنزیم GSK3β[11] می‌شود. این آنزیم در متابولیسم انرژی، توسعه سلول‌های عصبی و تشکیل الگوی بدن نقش دارد و مهار این مسیر تحمل به مورفین را کاهش می دهد و اثر ضد دردی مورفین را در مدل‌های آزمایشگاهی بهبود می‌بخشد (۲۲).

---

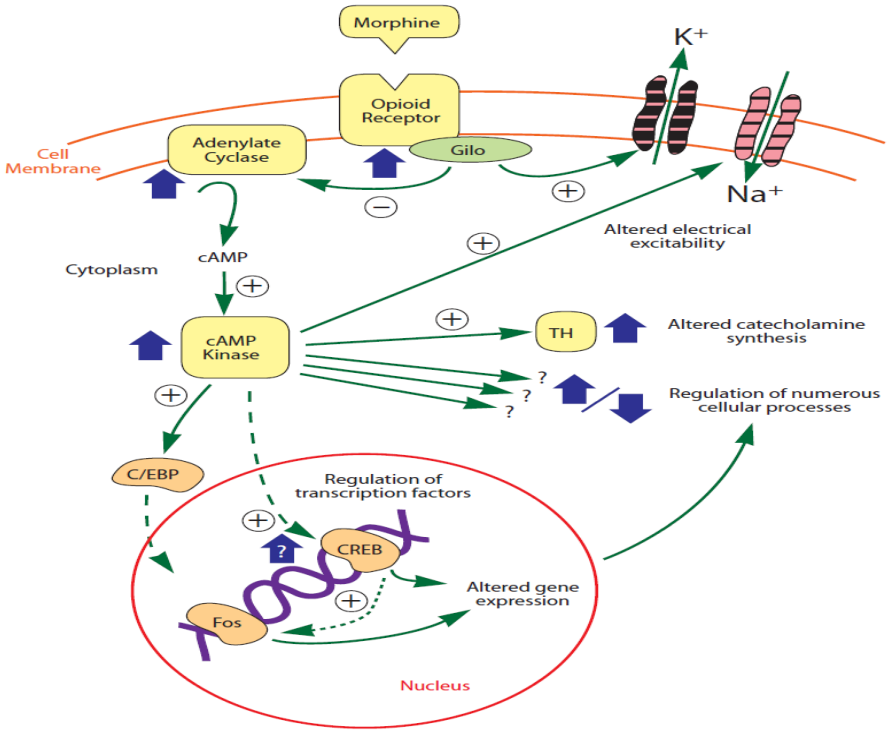
[9] Tolerance
[10] β-arrestins
[11] glycogen synthase kinase-3β

۱-۴- وابستگی[12]:

وابستگی فیزیکی در اثر قرار گرفتن مزمن در معرض مواد ایجاد می شود و شامل تغییرات سلولی و فیزیولوژیکی است که باعث ظهور سندرم قطع مصرف دارو [13] در پی قطع ناگهانی دارو و یا درمان با آنتاگونیست آن می گردد. به‌عنوان مثال، مهمترین علائم سندرم ترک اوپیوئیدی تهوع، استفراغ، اسهال، اضطراب و پرخاشگری، تند شدن تنفس، سختی عضلانی، لرز، هیپوترمی و تاکی کاردی است (۲۳).

فعال شدن مزمن گیرنده های اوپیوئیدی اثراتی متضاد فعال شدن حاد آنها تولید می کند و باعث تنظیم افزایشی مسیر سیگنالینگ cAMP توسط افزایش فعالیت آدنیلیل سیکلاز (زیر گروه ۱ و ۷)، پروتئین کیناز A و تیروزین هیدروکسیلاز می شود. علاوه بر این، فعال شدن مزمن گیرنده های اوپیوئیدی فسفوریلاسیون CREB[14] و ΔFosB[15] را به عنوان عوامل تنظیم رونویسی ژن افزایش می دهند. این تغییرات با ظهور سندرم ترک ارتباط دارند (۲۴). در سال‌های اخیر مشخص شده است که کلسیم که در مسیر سیگنالینگ نقش دارد، دارای یک نقش حیا تی در شکل پذیری سیناپسی می باشد. یک منبع مهم کلسیم کانال های دریچه‌دار وابسته به ولتاژ کلسیمی است. از آنجا که آنتاگونیست این کانال های دریچه‌دار وابسته به ولتاژ کلسیمی می تواند علائم ترک مربوط به انواع داروها را در دستگاه عصبی مرکزی مسدود کند این کانال‌ها درگیر در وابستگی به مواد شناخته شده‌اند (۲۵).

[12] dependence
[13] withdrawal syndrome
[14] cAMP responsive element–binding protein
[15] FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog B



شکل ۱-۲: نمایی از عملکرد اوپیوئیدی. گیرنده‌های اوپیوئیدی جفت شونده با پروتئین‌های جی مهاری هستند و پس از قرار گرفتن در معرض آگونیست‌ها به صورت حاد، عملکرد آدنیلیل سیکلاز را مهار، سطح cAMP را کاهش و کانال های پتاسیم را فعال می کنند و کانال‌های کلسیمی را مهار می کنند. فعال شدن مزمن گیرنده های اوپیوئیدی اثراتی متضاد فعال شدن حاد آنها تولید می کند و باعث تنظیم افزایشی مسیر سیگنالینگ cAMP توسط افزایش فعالیت آدنیلیل سیکلاز، پروتئین کیناز A و تیروزین هیدروکسیلاز می شود. علاوه بر این، فعال شدن مزمن گیرنده های اوپیوئیدی فسفوریلاسیون CREB و Fos را به عنوان عوامل تنظیم رونویسی ژن افزایش می‌دهند (۲۴).

۱-۵-۱- نقش هسته‌های مغزی در اعتیاد به اوپیوئیدها:

ناحیهٔ تگمنتوم شکمی که در ساقهٔ مغز قرار دارد، یکی از نواحی سیستم پاداشی م غز محسوب می‌شود و با ناحیهٔ میانی قشر جلوی پیشانی ارتباط تنگاتنگی دارد . از طرفی به عنوان یکی از منابع مهم دوپامینرژیک مغز در مراحل مختلف شکل گیری اعتیاد نقش داشته و می تواند نقش مهمی را بر مسیر اعتیاد توسط مورفین داشته باشد

(۲۶). این ناحیه در تعدیل درد مشار کت فعال دارد و همچنین به علت داشتن گیرنده های اوپیوئیدی نقش مهمی را در روند ایجاد اعتیاد بازی می کند (۱). تحریک این گیرنده‌ها در ناحیهٔ تگمنتوم شکمی باعث افزایش اثر پاداش در رفتارهای خود تحریکی پالیدوم شکمی می شود. از طرفی یکی از مهمترین ورودی هایی که به هسته آکومبنس می‌رسد از ناحیهٔ تگمنتوم شکمی است، بدین صورت که تحریک خارج سلولی نورون های دوپامینی در ناحیهٔ تگمنتوم شکمی باعث رهایش سریع دوپامین در هسته آکومبنس می شود. تحریک ناحیهٔ تگمنتوم شکمی باعث تقویت دپلاریزاسیون در نورون های قشر جلوی پیشانی می شود و سیناپس های ایجاد شده در قشر جلوی پیشانی می‌تواند بر فعالیت دوپامین و گابا اثرات برجسته ای داشته باشند. علاوه بر این، تحریکات الکتریکی در قشر جلوی پیشانی باعث افزایش گلوتامات درون ناحیهٔ تگمنتوم شکمی شده و تخریب آن کاهش دوپامین را سبب شده و از این طریق می تواند موجب تغییراتی در مکانیسم ایجاد اعتیاد به مورفین شود . همچنین انشعاباتی از ناحیهٔ تگمنتوم شکمی به هیپوکامپ رسیده که از نوع گلوتاماترژیکی هستند و با تحریک آنها میل مجدد به مواد افزایش می یابد (۲۷).

لوکوس سرولئوس هستهٔ دیگری است که در میزان وابستگی به مورفین نقش برجسته‌ای دارد. تنظیم افزایشی cAMP پاسخ هومئوستاتیک به مهار لوکوس سرولئوس توسط مصرف مواد است و مکانیسم کلیدی در ترک می باشد. لوکوس سرولئوس یک هسته نورآدرنرژیک است که برانگیختگی، پاسخ به استرس، و فعالیت سیستم عصبی خودمختار را تنظیم می کند. تحمل نسبت به اثرا ت اوپیوئیدها در لوکوس سرولئوس در طی تجویز طولانی مدت اتفاق می افتد. هنگامی که سطح اوپیوئیدها کاهش یابد، میزان شلیک نورون ها در این هسته افزایش یافته و منجربه فعالیت بیش از حد مسیر آدرنرژیک می شود. ارتباط مستقیم بین فعالیت بیش از حد نورون های لوکوس سرولئوس و بیان علائم ترک به اثبات رسیده است (۲۸). علاوه بر نورون‌های نورآدرنرژیک که اصلی‌ترین

نورون‌های این هسته را تشکیل می‌دهند، این هسته حاوی نورون‌های گلوتاماترژیک نیز می‌باشد و تخریب این هسته منجربه از بین رفتن علائم ترک می‌گردد (۲۹).

از دیگر هسته‌هایی که جزء حلقهٔ پاداش در سیستم لیمبیک می‌باشد، هستهٔ آکومبنس است. اکثریت نورون-های داخل این هسته نورون های خاردار متوسط گابائرژیک [16] است که ورودی دوپامینرژیک را از ناحیهٔ تگمنتوم شکمی و همچنین ورودی گلوتاماترژیک را از هیپوکامپ، آمیگدال و قشر جلو پیشانی دریافت می کنند و به نوبه خود انشعاباتِ خروجی مهاری خود را به ساختارهای متعدد مغزی، از جمله ناحیهٔ تگمنتوم شکمی ارسال می کنند (۳۰). بسیاری از داروهای مورد سوء مصرف، از جمله اوپیوئیدها، باعث افزایش غلظت دوپامین درون هسته آکومبنس و همچنین مهار آمینو اسیدهای میانجیگر انتقال سیناپسی در این ساختار می شوند (۳۱). مصرف مورفین با تاثیر بر این هسته لذت را به وجود می آورد. در این هسته نیز یک تنظیم افزایشی مشابه لوکوس سرولئوس در مسیر cAMP، شامل فعال شدن CREB [17] پس از تجویز طولانی مدت اوپیوئیدها، اتانول و یا کوکائین رخ می دهد. CREB تولید دینورفین که گیرنده های کاپا را در سلول های عصبی ناحیه تگمنتوم شکمی فعال می کند، افزایش می‌دهد و رهایش دوپامین را در هسته آکومبنس کاهش می دهد. این تغییرات منجربه هیجانات منفی (بی‌قراری و فقدان لذت) در طی مراحل اولیه ترک می شود و به طور کلی مطالعات رفتاری تایید کنندهٔ نقش کلیدی این هسته در تاثیرات پاداشی اوپیوئیدها می‌باشد (۳۳،۳۲).

۱-۵-۲- سیستم‌های نوروترانسمیتری و اعتیاد به اوپیوئیدها:

یکی از پارامترهای بسیار مهم در انتقال پیام های عصبی از فضای سیناپسی، نوروترانسمیترها یا ناقلین عصبی

[16] GABAergic medium spiny neurons (MSNs)
[17] cAMP responsive element–binding protein

می‌باشند و با توجه به این که مواد اعتیاد آور نیز با تقلید عملکرد این ناقلین به خصوص انکفالین ها اثرات خود را اِعمال می کنند، شناسایی تاثیر این نوروترانسمیترها در تعدیل یا تشدید اثرات اوپیوئیدها می تواند کمک مؤثری در شناخت مکانیسم اعتیاد و درمان آن داشته باشد . مهمترین این ناقلین، دو پامین و سروتونین و در درجهٔ بعد نوراپی‌نفرین، گلوتامات و گابا می‌باشند.

دوپامین مهمترین ماده‌ای است که بر سیستم پاداش تأثیر دارد و مهمترین جایگاه آن ماده خاکستری و هستهٔ آکومبنس در ساقه مغز می‌باشد. بیشترین غلظت این ماده توسط سیستم دوپامینرژیک آزاد می‌شود و مواد اعتیاد آور باعث طولانی شدن مدت حضور این ماده در شکاف سیناپسی می شوند. همه مواد اعتیادآور باعث افزایش دوپامین سیناپسی در داخل هسته آکومبنس از طریق فعالیت مستقیم (مانند کوکائین و آمفتامین) یا غیر مستقیم (مانند اوپیوئیدها و نیکوتین) می‌شوند. اثر مستقیم یا غیر مستقیم که باعث آزاد شدن دوپامین از ناحیهٔ تگمنتوم شکمی می‌شود به نوع ماده و به مکان و نوع گیرندهٔ آن ارتباط دارد. به عنوان مثال، اوپیوئیدها می توانند با اتصال به گیرنده-های مو (μ) واقع در اینترنورون های گابائرژیک باعث مهارِ مهار (تحریک) نورون‌های دوپام‌ینی شوند و اجازهٔ رهایش دوپامین را در هسته آکومبنس بدهند . اوپیوئیدها همچنین مکانیسم های دیگری که با سیستم پاداش از مکانیسم فوق الذکر تعامل دارند را فعال می کنند که این سیستم‌های پیچیده اجازه می‌دهد تا انواع متعددی از درمان مورد استفاده قرار گیرند (۳۴). گیرنده های دوپامینی که مسئول عملکرد مورفین هستند گیرنده های D_2 و D_1 می-باشند (۳۵). مصرف طولانی مدت مواد موجب شکل پذیری نورونی [18] در سیستم دوپامینرژیک می شود. وزیکول-های نورون‌های دوپامینرژیک حاوی مونوآمین‌ها و آنزیم آمینو اسید دکربوکسیلاز هستند که می‌توانند دوپامین، اپی نفرین و نوراپی‌نفرین را تولید کنند. با این حال ناقل دوپامین، تقریباً به طور انحصاری در نورون های دوپامینرژیک و گلیا بیان می‌شود. این مسئله باعث توزیع انتقال دهنده های دوپامینی و عناصر تنظیم کنندهٔ مرتبط با آن در مکان های

[18] Neuroplasticity

مخصوص بیان دوپامین می‌شود (۳۶).

سروتونین یکی دیگر از ناقلین عصبی است که جایگاه اصلی آن هسته‌های رافه در ساقه مغز می‌باشد (۳۷) و حداقل ۱۴ نوع گیرنده برای آن شناسایی شده است . این ماده با تأثیر بر گیرنده های خود و همچنین به طور غیرمستقیم با تعدیل و تغییر غلظت اوپیوئیدها می تواند میزان تمایل به مواد را کاهش دهد . تحقیقات متعددی نشان داده که سروتونین از طریق تأثیر بر گیرنده $5\text{-}HT_1$ می‌تواند تغییرات خلق و خو را سبب شود. این گیرنده از طریق فعال نمودن Gi باعث کاهش آدنیلیل سیکلاز می شود (۳۸) و تجویز مورفین باعث رهایش سروتونین در CNS از طریق مهار رهایش گابا می‌گردد (۳۹).

نوراپی نفرین مربوط به سیستم آدرنرژیکی است که مرکز آن در لوکوس سرولئوس مستقر در ساقه مغز نزدیک بطن چهارم قرار دارد. این ناقل شیمیایی جزء دستهٔ کاتکول آمین ها است که نقش مهمی در تنظیم فعالیت سیستم سمپاتیک دارد. پیش ساز آن دوپامین می باشد که توسط آنزیم دوپامین بتا هیدروکسیلاز به نوراپی نفرین و سپس به اپی‌نفرین تبدیل می شود. گیرنده‌های مربوطه را آدرنورسپتور می‌نامند که جزء خانواده بزرگ رسپتورهای تنظیم کننده جی پروتئین می‌باشند (۴۰). مشخص شده است که تزریق مورفین به‌عنوان عامل تشویقی مقدار نوراپی-نفرین را در ناحیهٔ میانی قشر جلوی پیشانی افزایش می دهد (۴۱). به نظر می رسد که فعالیت نوراپی نفرین در این ناحیه برای بیان بعضی از علائم تشویقی نسبت به مورفین ضروری و لازم باشد (۴۲).

از دیگر ناقلین مؤثر در ایجاد اعتیاد گاما آمینو بوتیریک اسید (گابا) می‌باشد که از نوروترانسمیترهای مهاری در سیستم عصبی مرکزی است و در مخچه و هسته های قاعده ای از غلظت بالایی برخوردار است و عمده‌ترین خروجی های مخچه بر هسته های عمقی را تشکیل می دهد. گابا از دکربوکسیلاسیون گلوتامیک اسید ساخته می شود (۴۳). مهمترین گیرنده های این ناقل گابا A و گابا B می‌باشند که گابا B از طریق جی پروتئین