جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقاله پژوهشی

تزریق لیدوکائین به ناحیه تگمنتوم شکمی و خود تزریقی هروئین در موش صحرایی

دکتر احسان صبوری[۱]، دکتر علی نسیمی[۲]، دکتر فیروز قادری پاکدل[۳]، علیرضا شیرپور[۴]، دکتر علی گل[۵]

تاریخ دریافت 84/07/24، تاریخ پذیرش 84 /11/26

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: نرونهای دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی[۶]، در وابستگی وتحمل به اپیوئیدها و سندرم محرومیت درگیر هستند. هدف این مطالعه، بررسی اثرات پر فعال کردن موقتی VTA بر میزان تمایل حیوان به مصرف هروئین و علائم سندرم محرومیت بود.

مواد و روشها: موشهای صحرای نر نژاد ویستار (۲۵۰-۳۰۰g) بی‌هوش شده ودر وریدژوگولار کانول گذاری شدند. یک کانول استیل در VTA گروههای مربوطه گذاشته شد. بعد از بهبودی موشها در اتاقک خودتزریقی[۷] قرار داده شدند. فشار دادن روی پدال فعال مقدار ۰/۱ ml هروئین هیدروکلراید با غلظت ۱ mg/ml یا نرمال سالین برای گروه کنترل به داخل کانول گردنی تزریق می‌کرد. تعداد زدن پدالها ثبت می‌گردید. گروههای مورد آزمایش به قرار زیر بودند(n=6): سالین، گروه VTA سالم و گروه VTA مهار شده (VTA حیوان با تزریق لیدوکائین ۲% ، قبل از SA غیر فعال می‌شد). در پایان نالوکسان (۲ mg/kg.ip) به حیوان تزریق و علائم ترک اعتیاد مطالعه شد.

یافته‌ها: مقایسهٔ تعداد پدالهای فعال و غیرفعال هر گروه و مقایسه تعداد پدال فعال در تمام گروهها اختلاف معنی‌داری را نشان داد ($p<$ ۰/۰۵، $p<$ ۰/۰۰۱ به ترتیب). بعد از تزریق نالوکسان فقط حیوانات گروه VTAسالم به شدت علائم سندرم محرومیت را نشان دادند.

نتیجه‌گیری: غیرفعال کردن موقتی VTA اثر تقویتی هروئین را مهار کرده و از ایجاد وابستگی به آن جلوگیری می‌کند. احتمالاً با مطالعه بیشتر مداخله در کار VTAمی‌تواند روش سودمندی برای درمان وابستگی به هروئین باشد.

گل‌واژگان: هروئین، سندرم محرومیت، خود تزریقی، VTA،لیدوکائین، موش صحرایی

مجله پزشکی ارومیه، سال هفدهم، شماره سوم، ص۱۲۱-۱۱۴، تابستان۱۳۸۵

آدرس مکاتبه: ارومیه- دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، دکتر احسان صبوری، تلفن ۲۷۷۰۶۹۸- ۲۷۸۰۸۰۱.
E-mail: ehsan.db@umsu.ac.ir

مقدمه

یافته های جدید نشان می‌دهد که اعتیاد ممکن است به وسیله اختلال درچندین مسیر نروترانسمیتری سیستم عصبی مرکزی به وجود آید که از مهمترین این سیستمها می‌توان به سیستمهای سروتونینرژیک و دوپامینرژیک اشاره کرد (۲،۱).

از طرفی ناحیه تگمنتوم شکمی[۱] جایگاه اصلی جسم سلولی نرونهای دوپامینرژیک در مغز می‌باشند (۳،٤،٥). تحقیقات نشان می‌دهد که دوپامین میانجی عصبی اصلی در سیستم پاداش مغز است و به طور تقریبی تمام انواع اعتیاد به مواد مخدر از طریق تغییر در سیستم دوپامینرژیک وگلوتاماترژیک ایجاد می‌گردد. در هنگام ترک اعتیاد افزایش ترشح گلوتامات و دوپامین باعث بروز علایم سندرم محرومیت (syndrome Withdrawal) می‌شود (۸،۷،٦).

وابستگی، یک پدیده بیولوژیکی است. چنین فرض شده که در خلال دوره‌ای که فرد دارومصرف می‌کند، بدن وی هوموستاز خود

---

[۱] استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
[۲] دانشیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
[۳] استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
[۴] مربی گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
[۵] استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

[6] VTA
[7] SA

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

را در شرایط جدید برقرار می‌کند و وقتی تعادل ایجاد شده با دارو به هم می‌خورد، بدن واکنشی در جهت عکس واکنش قبلی نشان می‌دهد(۹). معروفترین این حالت سندرم قطع مصرف مرفین[1] است(۳).

با پیشرفت علوم مختلف، بشر توانسته از داروها و روشهای زیادی برای مقابله با اعتیاد به مواد مخدر استفاده کند که توانایی این داروها و روشها در کمک به ترک اعتیاد بسیار متفاوت بوده است. از جمله این داروها می‌توان به بنزودیازپینها، داروهای نورلپتیک و مواد مخدری که قدرت تقویت (Reinforcement) آنها ضعیف‌تر از بقیه مواد مخدر است (مثل متادون)، اشاره کرد(۱۰). به طور تقریبی تمام اقدامات صورت گرفته در جهت ترک اعتیاد بوده و کمتر به مساله جلوگیری از ایجاد وابستگی به مواد مخدر پرداخته شده است. از این رو در این مطالعه سعی شد که بیشتر به مساله جلوگیری از اعتیاد توجه شود. از آنجا که VTA یکی از عناصر مهم سیستم پاداش مغزی بوده و در انواع وابستگیها از جمله اعتیاد به هروئین در گیر است(۳)، برآن شدیم تا اثر مهار موقتی VTA بر خودمصرفی هروئین را به روش خود تزریقی وریدی مطالعه کنیم. در روش خود تزریقی حیوان آزادانه مقدار و نحوه مصرف مواد را انتخاب می کند و از این نظر به مدل انسانی وابستگی مشابهت زیادی دارد(۷،٦).

مواد و روشها

الف) خود تزریقی وریدی[2]: این روش که پیش از این به طور کامل شرح داده شده(۱۱) به طور خلاصه به شرح زیر می‌باشد: در این روش از دستگاه خود تزریقی دو پداله استفاده شد. فشار دادن پدال فعال از طریق مدار الکتریکی، پمپی را روشن می‌کرد و در گروههای مختلف ماده‌ای متفاوت در اختیار حیوان قرار می‌گرفت. همزمان با فشردن پدال فعال، یک لامپ قرمز رنگ کوچک نیز روشن شده و به یادگیری سریعتر کمک می‌کرد. زمان روشن بودن چراغ قرمز رنگ و کارکرد پمپ قابل تنظیم بود. ولی پدال غیرفعال این خصوصیات را نداشت. در ضمن فشرده شدن هر دو پدال به وسیله فیزیوگراف یا نرم‌افزار کامپیوتری مخصوص ثبت می‌گردید(۱۳،۱۲). خصوصیات خودتزریقی در این مطالعه عبارت بودند از: FR=1 (Fixed Ratio) و زمان خلاصی (time out) ۱۰ ثانیه، حجم تزریق ۰/۱ میلی لیتر (۱۳).

ب) جراحی و حیوانات آزمایشگاهی: موشهای صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم انتخاب شد و دورهٔ روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته معکوس با دسترسی به آب و غذایی آزاد در دما و رطوبت آزمایشگاه اعمال گردید. ۵ روز قبل از جراحی موشهای صحرایی به اتاقک خود تزریقی منتقل شده و روزانه به مدت ۲ ساعت آموزش داده شدند(۱۳،۱۲،۱۱). آموزش به این ترتیب بود که موشها با ۱۲ ساعت گرسنگی در قفس خود تزریقی قرار گرفتند و از طریق فشار دادن پدال فعال بسته‌های غذایی کوچک دریافت کردند و در عرض ۵ روز یاد گرفتند که دو پدال موجود در قفس با هم متفاوت هستند و فشار دادن پدال فعال توام با پاداش می‌باشد. بعد از آموزش اولیه، موشها به ترتیب زیر جراحی شدند: با استفاده از کتامین (۱۵۰ mg/kg) و رامپون (۰/۱ mg/kg) به صورت داخل صفاقی(IP) موشها بی‌هوش شدند (۱٤،۱۳). پس از تأیید بی‌هوشی در ورید ژوگولار سمت راست حیوان یک کانول نازک از سر به سمت قلب قرار داده شد. کانول حدود ۲ cm در داخل ورید قرار گرفت. سپس با استفاده از نخ جراحی سیلک ۰/۴ کانول را محکم به عضلات گردن بسته و از پشت سر حیوان خارج کردیم. برای جلوگیری از ایجاد لخته، محلول هپارین ۵ u/ml و استرپتوکیناز ۲ u/ml به همراه نرمال سالین در داخل کانول پر کردیم (۱۳، ۱٤). سپس به وسیله دستگاه استریوتاکسی (Stoelting, USA) با مختصات (DV=8mm ,ML=1.1, AP=-4.8 از سطح جمجمه) براساس اطلس Paxinos و Watson به صورت دوطرفه دو عدد لوله از جنس استیل (شماره ۲۲) به قصد رسیدن به ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA) در جمجمه حیوان کار گذاشته شد. لوله‌های استیل به وسیله پیچ عینک و اکریل دندانپزشکی روی جمجمه حیوان ثابت شد. برای باز نگه داشتن مجرای لوله از سیم مسی استریل با قطر مناسب که در داخل مجرای لوله قرار می‌گرفت استفاده شد. بعد از جراحی موشهای صحرایی دوره بهبودی ۴ روزه را طی کردند که در این مدت غذا و آب به صورت آزاد در اختیارشان بود. هر روز آنتی بیوتیک (۶ mg/kg جنتامایسین به همراه ۱۲۰ mg/kg سفازولین) زیر جلدی تزریق شد. بعد از این مرحله موشها در سه گروه متفاوت مطالعه شدند (n =۶): گروه سالین ، گروه VTA سالم وگروه VTA مهارشده. در گروه سالین (کنترل) پس از دوره بهبودی، حیوان در قفس خود

[1] Morphine withdrawal Syndrome Sign
[2] IV Self-administration

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

تزریقی قرار داده شد و در صورت فشار دادن پدال فعال ۰/۱ ml نرمال سالین از طریق کانول پشت سر دریافت کرد. علاوه بر آن لامپ قرمز رنگ روشن شده و یک عدد بسته غذایی به وسیله پمپ در اختیار حیوان قرار گرفت(۱۳). این روند ۱۰ روز ادامه یافت که ۵ روز اول آن با ۱۲ ساعت گرسنگی و در ۵ روز باقیمانده بدون گرسنگی انجام شد. تمام اطلاعات حاصل از این ۱۰ روز به طور دقیق ثبت گردید. در گروه VTA سالم هم مثل گروه سالین عمل شد با این تفاوت که به جای سالین از محلول هروئین هیدروکلراید با غلظت ۱mg/ml استفاده شد و حیوان با زدن پدال فعال، هروئین دریافت کرد (۰/۱mg/Infusion). اما در گروه VTAمهارشده، ۳۰ دقیقه قبل از قرار گرفتن در قفس خود تزریقی ، VTA حیوان با تزریق ۲۰میکرولیتر لیدوکائین ۲% به طور دو طرفه مهار شد (۱۷،۱۶،۱۵). سپس همانند گروه قبل، آزمایش ادامه یافت. بلافاصله بعد از جلسهٔ خودتزریقی در روز دهم، با تزریق نالوکسان ۲mg/kg به صورت داخلی صفاقی، علایم سندرم محرومیت در هر سه گروه بررسی شد. طول مدت یک جلسه خود تزریقی برای هر موش در تمام گروهها ۲ ساعت بود.

ج) بافت‌شناسی: جهت اطمینان از درست بودن محل تزریق لیدوکائین به درون VTA، پس از اتمام آزمایشات مربوط به این گروه، مقدار ۲۰ میکرولیتر محلول رنگی بلودو متیلن با سرنگ انسولین از طریق کانول مربوطه به درون هستهٔ VTA تزریق شد و سپس حیوان مربوطه با محلول سالین وفرمالین ۱۰% پرفیوژن شد. به این ترتیب که از طریق بطن چپ وارد آئورت شده ومقدار ۱۰۰ میلی لیتر سالین ومتعاقب آن مقدار ۵۰ میلی لیتر فرمالین ۱۰% تزریق شد تا با گردش در عروق و رسیدن به بافت مغز باعث ثابت شدن بافت مغزی شود. پس از پرفیوژن، کل مغز را خارج کرده وحداقل به مدت ۲۴ ساعت در محلول فرمالین ۱۰% جهت فیکس کامل قرار داده شد. بعد از آن با استفاده از دستگاه کریوستات Frozen transverse section برشهایی به ضخامت ۵۰ میکرومتر تهیه شد. مقاطع بافتی فوق را پس از چسباندن بر روی لام شیشه‌ای در زیر میکروسکپ مورد بررسی قرار داده و نقاط رنگ تزریق شده با استفاده از اطلس پاکسینوس مورد ردیابی قرار گرفته شد. چنانچه نقاط تزریق شده خارج از VTA بود، داده‌های مربوطه را حذف کرده و در آنالیز آماری وارد نشد (۱۸، ۱۹).

تجزیه و تحلیل آماری

تعداد پدالهای فعال و غیرفعال در تک‌تک گروهها و تعداد پدالهای فعال در تمام گروههای مورد آزمایش در طی روزهای آزمایش از طریق آزمون ANOVA repeated measures مقایسه شد و در صورت معنی‌دار بودن تفاوتها از طریق تست تعقیبی Tukey مطالعه گردید (۱۴،۱۳). میانگین تعداد پدال فعال و غیرفعال در هر گروه از طریق آزمون t-student مقایسه گردید. علایم سندرم محرومیت پس از تزریق نالوکسان با آزمون ANOVA یک طرفه و در صورت وجود تفاوت معنی‌دار از طریق تست Tukey مطالعه شد. در هر مورد $p<۰/۰۵$ معنی دار تلقی شده و نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار (Mean ± SEM) نشان داده شده‌اند.

نتایج

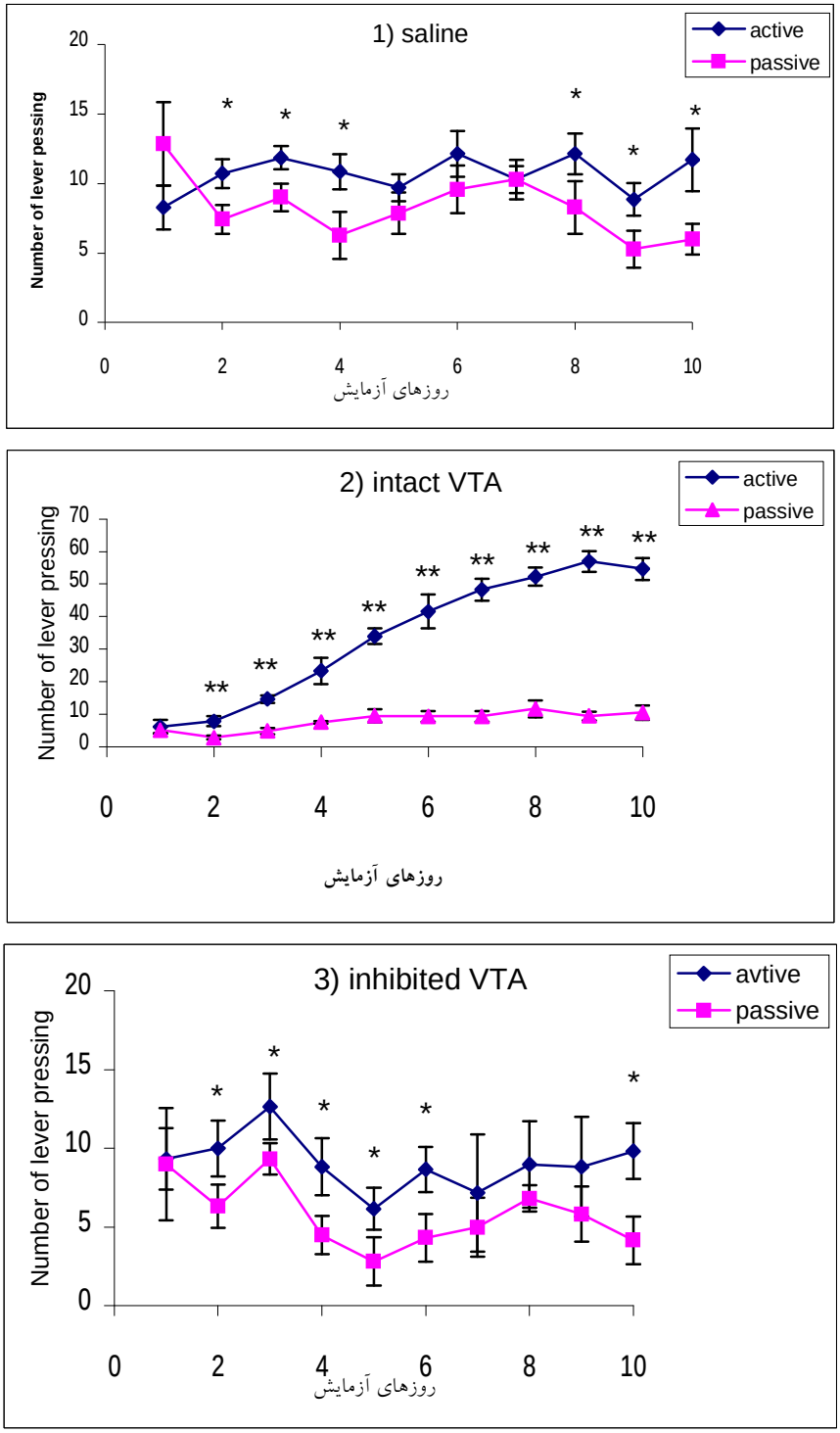
دراین مطالعه موشهای صحرایی نر نژاد ویستار در۳ گروه کنترل، VTA سالم و VTA مهار شده به روش خود تزریقی وریدی مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج تعداد پدالهای زده شده در هر ۳ گروه در جدول۱ نشان داده شده است. بررسی تعداد پدالهای غیرفعال در سه گروه مورد مطالعه نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین گروههای مختلف وجود ندارد. مقایسهٔ تعداد پدالهای فعال وغیرفعال در هر گروه با استفاده از t-test اختلاف معنی‌داری را در تمام گروهها نشان داد (جدول۱). همچنین مقایسهٔ تعداد پدالهای فعال در سه گروه مورد مطالعه در کل دورهٔ آزمایش نشان داد که اختلاف معنی داری بین گروه VTA سالم با دو گروه دیگر وجود دارد (جدول۱).

جدول شماره۱: میانگین تعداد پدالهای زده شده در گروههای کنترل، VTA سالم و VTAمهارشده طی ۱۰ روز آزمایش.

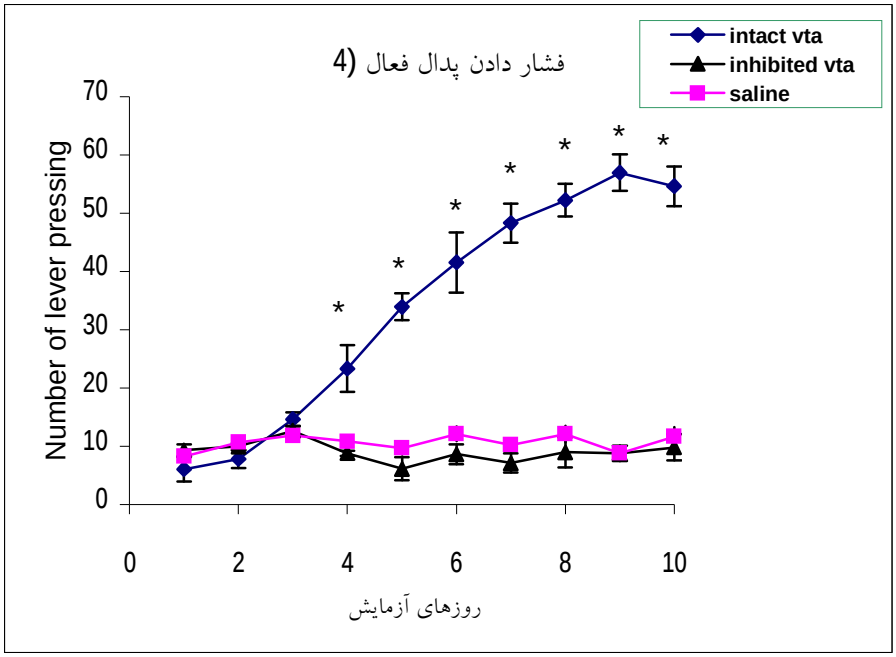
گروهها	تعداد پدال فعال	تعداد پدال غیر فعال	t-test, p_{value}
کنترل(سالین)	۱۰،٦٦± ۰،٦٦	۸،۲۸ ± ۰،٦٥	۰،۰۱
VTAسالم	۳۳،۹٦ ± ۲،۱٦	۸،۰۲± ۰،۷٥	۰،۰۰۱
VTAمهارشده	۹،۰٥ ± ۰،٤٤	٦،۹٤ ± ۰،۸۸	۰،۰۱
p_{value}ستونی f-test,	$p<$ ۰،۰۰۱	$p>$۰،۰۹	

همانطوری که از نمودار شماره (۴) قابل مشاهده است تعداد پدالهای فعال در گروه کنترل وگروه VTA مهارشده با گذشت زمان یعنی روزهای آزمایش به طور تقریبی ثابت است. ولی در

مورد گروه VTA سالم از روز چهارم به بعد افزایش در تعداد پدالهای فعال مشاهده می‌شود که از متوسط ۶/۱۳ پدال در روز اول به متوسط ۵۵/۷۸ پدال در روز نهم و دهم رسیده است. دراین گروه افزایش تعداد پدالها از روز سوم تا هشتم شدیدتر بوده و سپس به یک کفه رسیده است و به نظر می‌رسد که در روز هشتم وابستگی به هروئین کامل شده است.



نمودار شماره (۱،۲و۳): مقایسه روز به روز تعداد پدالهای فعال وغیرفعال در هر سه گروه مورد مطالعه در طی ۱۰ روز آزمایش. در گروه VTA مهار شده، VTA حیوان ۳۰ دقیقه قبل از خودتزریقی با تزریق ۲۰ میکرولیتر لیدوکائین ۲% به طور دو طرفه مهار شد. اختلاف در هر سه گروه معنی دار است (* p<۰/۰۱، ** p< ۰/۰۰۱).



نمودارشماره۴: مقایسه روز به روز تعداد پدالهای فعال زده شده در گروههای مورد مطالعه. با فشار دادن پدال فعال در گروه کنترل ۰/۱ ml سالین و در دو گروه دیگر همین مقدار محلول هروئین ۱mg/ml به حیوان تزریق شد (★$p<$ ۰/۰۰۱).

نتایج مربوط به تزریق نالوکسان[۱]

در تمام گروههای مورد آزمایش در پایان دورهٔ آزمایش مقدار ۲kg/mg نالوکسان به صورت داخل صفاقی تزریق شد و به مدت نیم ساعت حیوان در داخل محفظهی شیشهای روباز قرار داده شده و از نظر بروز علایم سندرم قطع دارو (Withdrawal Syndrome) مورد بررسی قرار گرفت. اطلاعات به دست آمده ناشی از تزریق نالوکسان (جدول شماره۲) از طریق آزمونANOVA یک طرفه مقایسه شد و در صورت وجود اختلاف معنیدار از طریق آزمون تعقیبی Tukey دنبال شد. لازم به ذکر است که در مورد دو متغیر سیخ شدن موها و اسهال که اطلاعات کمّی موجود نبود اختلاف بین گروهها همانطوریکه در جدول ۲ آمده است، بسیار واضح و روشن بود. به عبارت دیگر در گروه کنترل و VTA مهارشده اسهال و سیخ شدن موها وجود نداشت ولی در مورد گروه VTA سالم هر دو مورد شدید بود. میتوان گفت که موشهای گروه VTA سالم با تزریق نالوکسان علایم سندرم محرومیت را به طور واضح نشان دادند اما موشهای دو گروه دیگر این علایم را بروز ندادند.

جدول شماره۲: بررسی سندرم قطع دارو با تزریق نالوکسانIP. ۲ mg/kg در روز دهم دورهٔ آزمایش. اختلاف بین گروه کنترل وگروه VTA مهار شده با گروه VTA سالم معنیداری میباشد (ANOVA و Tukey، $p<$۰/۰۱).

علایم سندرم ترک	کنترل	VTA سالم	VTA مهارشده
دفعات کشش بدن	۱/۹۵±۰/۱۸	۹/۱۳±۰/۸	۱/۲±۰/۱۵
پرش به طرف بالا	۳/۵٦±۰/۳۱	۱٦/۱۲±۱/٥٤	۱/۲٤±۰/۱۵
دفعات تکان دادن بدن	۱/۱±۰/۱	٦/٦٤±۰/٤۹	۰/۷۵±۰/۰۸
روی دو پا ایستادن	٤/۲۱±۰/٥٤	۱۷/۱٦±۱/٤٥	۲/۲۱±۰/۱۹
خمیازه	۱/٥٤±۰/٤٤	۱۸/۲۱±۱/٦٤	۱/۲±۰/۱۱
مالیدن پوزه با دست	٥/۱۸±۰/٤٦	۳٥/٤۸±۲/۲٥	٤/۸۳±۱/۸٥
سیخ شدن موها	نداشت	شدید	نداشت
اسهال	نداشت	شدید	نداشت

[۱] سندرم ترک اعتیاد

بحث

مهمترین نتایج این مطالعه عبارتند از:

۱) تعداد پدال فعال در گروهVTA مهارشده، به طور محسوسی پائین‌تر از گروهVTA سالم بود.

۲) موشهای گروهVTA مهار شده، همانند گروه کنترل پس از تزریق نالوکسان علایم سندرم محرومیت نشان ندادند.

با توجه به اینکه مطالعات قبلی همه در جهت تقویت یا تضعیف فعالیت نرونهای خاصی بوده و هیچکدام از این مطالعات مهار کلی VTA را بررسی نکرده‌اند، هدف مطالعه حاضر این بود که پس از تزریق لیدوکائین در VTA و مهار موقتی کل این هسته، میزان گرایش حیوان به هروئین را بررسی کند. بنابر این در مطالعه حاضر با استفاده از تکنیک خود تزریقی وریدی، پدیدهٔ ایجاد وابستگی به هروئین در حضور VTA مهار شده، مورد مطالعه قرار گرفت. ناحیه تگمنتوم شکمی یکی از مراکز مهم دخیل در رفتار و ایجاد وابستگی به مواد مخدرمی‌باشد. نرونهای دوپامینرژیک فراوان از VTA به هسته آکومبنس رفته و یکی از سیستمهای مهم تشویق می‌باشد. همچنین نرونهای بینابینی فراوان که اکثر آنها گابارژیک هستند، در VTA شناسایی شده و به نظر می‌رسد که اثرات کانابینوئیدها و مواد افیونی در رفتار حیوان از طریق همین نرونهای بینابینی و گیرنده‌های گابا باشد (۲۲،۲۱،۲۰). تزریق هروئین به درون VTA در حیوان ایجاد بی‌دردی می‌کند و فعالیت نرونهای دوپامینرژیک را به شدت افزایش می‌دهد در صورتیکه تزریق نالوکسان[1] فعالیت نرونهای دوپامینرژیک را در موشهای معتاد به شدت کاهش می‌دهد.

نتایج حاصل از آنالیز داده‌های به دست آمده در گروههای مختلف نشان داد که تفاوتهای معنی‌داری بین تعداد فشرده شدن پدال فعال و غیرفعال در تمام گروهها وجود دارد (جدول۱ و نمودار ۳،۲،۱) که بیانگر وجود انگیزه در فشردن پدال فعال می‌باشد. در مورد گروه کنترل این انگیزه بسته‌های غذایی بوده که درواقع پاداش فشار دادن پدال فعال می‌باشد. در گروه VTA سالم این انگیزه دریافت هروئین بوده است. در گروه VTA مهار شده نیز همانند گروه VTA سالم هروئین و غذا به طور همزمان با زدن پدال فعال در اختیار حیوان قرار می‌گرفت ولی با توجه به اینکه VTA این گروه با تزریق لیدوکائین مهار شده بود، نحوه پدال زدن این گروه بسیار شبیه گروه کنترل شده و هروئین اثر تشویقی خود را از دست داده است(جدول۱ و نمودارهای ۱، ۲ ، ۳، ۴).

بررسی روز به روز تعداد پدالها در گروه VTA سالم (نمودار۴) نشان می‌دهد که تعداد پدالهای فعال در سه روز اول آزمایش به طور تقریبی برابر گروه کنترل بوده ولی از روز چهارم به بعد تعداد پدالها افزایش یافته و هر روز نسبت به روز قبل زیادتر شده و در حدود روز هشتم به یک کفه یا حالت ثابت رسیده است. روشن است که بعد از روز سوم رفتار حیوان تغییر یافته و در طی روزهای بعدی تمایل بیشتری به فشردن پدال فعال نشان داده است با توجه به اینکه با فشردن پدال فعال محلول هروئین (۰/۱mg/Infusion) به حیوان تزریق شده است، پس موشهای برای رسیدن به هروئین مورد نیاز به زدن پدال فعال مبادرت کرده‌اند. بنابراین به نظر می‌رسد که روند وابستگی به هروئین از روز چهارم خود را نشان داده و روز هشتم تثبیت شده است.

بررسی تعداد زدن پدال فعال در گروه VTA مهار شده (نمودار۳)، الگوی متفاوتی را نشان می‌دهد. در این گروه که بسیار شبیه گروه کنترل می‌باشد هیچگونه افزایشی در تعداد پدالها در طی ۱۰ روز آزمایش دیده نمی‌شود. با توجه به اینکه ۳۰ دقیقه قبل از خود تزریقی در هر جلسه، VTA این حیوانات با لیدوکائین مهار شده، پس سیستم تشویقی مهم ساقه مغز که همان نرونهای دوپامینرژیک VTA می‌باشد از دور خارج شده و به همین دلیل اثرات تشویقی هروئین در این گروه حذف شده است.

نتایج مطالعه ما با نتایج سایر محققان سازگار می‌باشد. گزارش شده که فعالیت الکتریکی نرونهای دوپامینرژیکVTA در حیوانات معتاد و همچنین به دنبال تزریق هروئین و مرفین افزایش می‌یابد (۲۳،۲۴،۲۵). همچنین گزارش شده که تزریق هروئین به صورت وریدی به حیوان باعث افزایش آزادسازی دوپامین و متابولیتهای آن در هسته اکومبنس می‌شود (۲۶،۱۵). با توجه به این که تزریق لیدوکائین به صورت دو طرفه در داخل VTA، این ناحیه مغزی را مهار می‌کند، به احتمال قوی تمام نرونهای این منطقه از جمله نرونهای دوپامینرژیک خاموش می‌شوند. بنابراین در هنگام خود تزریقی هروئین افزایش دوپامین صورت نگرفته و وابستگی ایجاد نمی‌شود. وابسته نبودن حیوانات این گروه (VTA مهار شده) با انجام تست تزریق نالوکسان به خوبی معلوم شد. همانطوریکه در جدول شماره۲ نشان داده شده، هیچکدام از موشهای این گروه

[1] آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی

علایم سندرم محرومیت را نشان ندادند و به عبارت دیگر به هروئین وابسته نبودند.

بنابراین با توجه به اتفاق نظر مطالعات مختلف این طور به نظر می‌رسد که VTA یکی از مهم‌ترین مراکز مغزی در اعتیاد به هروئین بوده و با مطالعه دقیق‌تر می‌توان با دخالت در اعمال این ناحیه از مغز (نظیر مهار کلی یا مهار اختصاصی نرونهای دوپامینرژیک) از ایجاد وابستگی به هروئبن و تا حدی سایر مواد افیونی جلوگیری نمود.

References:

01. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaran P et al. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. JAMA 1990; 263: 2055-2060.
02. Jaffe JH. Current concepts of addiction. New York: Raven Press; 1992; 1-21.
03. Robinson TE, Berridgre KC. The neural basis of drug craving. Brain Res Rev 1993; 18: 247-291.
04. Tork I. Anatomy of the serotonergic system. Ann N Y Acad Sci 1990; 35: 600-608.
05. Watson SJ, Li CH. Identification of enkephalin in rat brain Proc Natl Acad Sci USA 1998; 74: 5155-5157.
06. Nestler EJ, Hope BT, Widnell KL. Drug addiction: A model for the molecular basis of neural plasticity. Neuron 1993; 11: 995-1006.
07. Koob GF, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. Science 1998; 242: 715-725.
08. Koob GF, Goeders NE. Neuroanatomical substrates of drug self-administration. In: Liebman JM, Cooper SJ (Eds). Neuropharmacological Basis of Reward. Oxford Univ Press 1989; 225-228.
09. Takagi H. Brain serotonin turnover and morphine tolerance, dependence induced by multiple injections in rat. Jap J Pharmacol 1978; 18: 54-58.
10. Katzung BG, Trevor AJ. Pharmacology: Examination and board review. 5th Ed. Prentice-Hall. 2001; 174.
۱۱.دودانگه بالاخانی ا، عسگری ف: اثر مهاری اسید اسکوربیک بر ایجاد وابستگی به هروئین در موش صحرایی، مجله علمی-پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سمنان، ۱۳۸۳، جلد۶، شماره ۱،صص۸۲-۷۳
12. Glick SD, Cox RD. Changes in morphine self-administration after brain stem lesions in rats. Psychopharmacology 1977; 52: 151-156.
13. Thomas J, Martin M. Training dose and session time as contextual determinants of heroin self ministration in rats. Pharmacol Biochem Behav 1998; 60(2): 415-421.
14. Devine DP, Wise RA. Self-administration of heroin, DAMGO and DPDPE into the VTA of rats. J Neurosci 1994; 14(4): 1978-840.
15. Brodie MS, Dunwiddie TV. Cocaine effects in the VTA: Evidence for an indirect dopaminergic mechanism of action. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacology, 1990; 342(6): 660-5.
16. Chen NH, Reith ME. Effect of locally applied Cocaine, lidocaine, and various uptake blockers on monoamine transmission in the VTA of freely moving rats. J Neurichem 1994; 63(5): 1701-1713.
17. Acheson A, Waraczynski M, Perkins M. Lesions and inactivation implicate dorsolateral hindbrain in MFB self-administration. Physiol Behav 2000; 71(1-2): 159-171.
18. Pert CB. Autoradiographic localization of the opiate receptor in rat brain. Life Sci 1975; 16: 849-852.
19. Pettit H. Destruction of dopamine in the nucleus accumbense selectively attenuates cocaine but not heroin self-administration in rats. Psychopharmacology 1984; 84: 167-173.
20. Rebec GV, Pierce RC. A Vitamin as neuromodulator: Ascorbate release into the extracellular fluid of the brain regulate dopaminergic and glutamatergic transmission. Progress in Neurobiology 1994; 43: 537-565.

21. Korcok J, Yan R, Siushansian R, Dixon SJ, Wilson JX. Sodium-ascorbate cotransport controls intracellular ascorbate concentration in primary astrocyte cultures expressing the SVCT2 transporter. Brain Research 2000; 881: 144-151.
22. Grunewald RA. Ascorbic acid in the brain. Brain Research Rev 1993; 18(1): 123-133.
23. Ahtee L. Chronic morphine administer-ation decreases 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid content in the brain of rats. Med Biol 1980; 58: 38-44.
24. Aki LH. Endogenous opioid: Biology and function. Annu Rev Neurosci 1984; 7: 223-255.
25. Anderson HL, Robbins TW. Heroin self - administration under a second - order schedule of reinforcement: acquisition and maintenance of heroin-seeking behavior in rats. Psychopharmacology (Berl.) 2000; 153 (1): 120-133.
26. Evangelou A. Ascorbic acid effect on withdrawal syndrome of Heroin abusers. *In Vivo* 2000; 14(2): 363-366.