



## نوروبیولوژی پاداش و اعتیاد

### دکتر محمدرضا زرین دست<sup>۱</sup>

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی  
دانشگاه علوم پزشکی تهران

### دکتر آمنه رضایوف

گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم  
دانشگاه تهران

انسان نیز مانند حیوانات آزمایشگاهی به بسیاری از داروها مانند الکل، کوکائین و اپیات‌ها وابسته می‌شود. با وجود این، علت وابستگی به این داروها کاملاً شناخته نشده است. برخی از داروها و یا تحریک برخی از نواحی مغز موجب بروز پاداش می‌شوند که پاسخ به محرکی است که سبب احساس لذت می‌شود. به نظر می‌رسد که سروتونین در هیپوتالاموس، انکفالین‌ها و گابا (GABA) در ناحیه تکمنتوم شکمی و هسته اکومبئس و نورآدرنالین (رهایی نورآدرنالین در هیپوکامپ از فیبرهای عصبی است که از لوکوس سرلئوس منشأ می‌گیرند) در بیولوژی پاداش دخالت دارند، ولی مسیر نهایی در این فرآیند، سیستم دوپامینرژیک است. عمل داروها بر مکانیسم پاداش، لذت را القا می‌کند که تقویت (reinforcement) نامیده می‌شود. اثر تقویتی داروها، تقویت کردن حسی است که موجب تکرار مصرف دارو می‌شود. تقویت، سبب تحمل و وابستگی به دارو می‌شود. الکل، کوکائین، مرفین و آمفتامین دارای خواص تقویت‌کنندگی می‌باشند. مدل‌های حیوانی که به منظور مطالعه وابستگی به داروها مورد استفاده قرار گرفته‌اند، عبارت‌اند از: خود-تجویزی (self-administration)، خود-تحریکی (self-stimulation) و ترجیح مکان شرطی شده (conditioned place preference). به علاوه، رفتار پرشی، مدلی برای مطالعه وابستگی به داروهای اپیوئیدی می‌باشد.

### مقدمه

سوء مصرف دارویی (drug abuse)، محرکی لذتبخش است که باعث ایجاد رفتار جست‌وجوگریانه برای یافتن مجدد دارو می‌شود. این رفتار نشانه وابستگی روانی (psychological dependence) به ماده‌ای است که تحریک‌کننده مراکز پاداشی مغز می‌باشد.

در رفتارهای آدمی، پاداش و تنبیه یا رضایت و تفریح نقش مهمی دارند. انسان تجربه‌ای را می‌آموزد و به آن عادت می‌کند که پاداش و رضایت به همراه داشته باشد. بنابراین چنانچه محرکی پاداش ایجاد کند، می‌تواند در حافظه انسان خاطره قوی بر جای بگذارد و رفتارهایی را در جهت دستیابی مجدد (seeking behavior) به آن به وجود آورد.

### اساس عصبی پاداش

در سال ۱۹۵۴، آزمایش‌های میلنر و اولدز (Milner & Olds) نشان داد که مراکز مغز وجود دارد که برای اعمال پاداشی تخصص یافته‌اند. در این

<sup>۱</sup> نشانی تماس: تهران، دانشگاه تهران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی



منجر می‌گردد. بسیاری از محققان، سیستم دوپامینی مزولیمبیک را به سبب دخالت بی‌نظیرش در تنظیم رفتار وابسته به پاداش، به عنوان سوبسترای نوروشیمیایی پاداش معرفی می‌کنند (کلی و بریج، ۲۰۰۲؛ برک و هایمن، ۲۰۰۰).

### نقش دوپامین در القای پاداش

بسیاری از مطالعات نشان می‌دهند که رهایی دوپامین در مسیر دوپامینی مزو کورتیکولیمبیک، در طی اعمالی نظیر خوردن غذا و نوشیدنی‌ها، پاسخ به مسایل جنسی، خود تجویزی دارو و خود تحریکی الکتریکی افزایش می‌یابد (بریج و رابینسون، ۱۹۹۸). رهایی دوپامین از هسته اکومبنس، در طی هضم یک غذای جدید، به وسیله ویژگی‌های محرک نظیر بو، طعم و موقعیت استفاده از آن تعدیل و تنظیم می‌گردد. آنتاگونیست‌های دوپامینی، رفتارهای پاداشی را کاهش می‌دهند (اسمیت، ۱۹۹۵).

تحقیقات نشان داده‌اند که کاهش دوپامین به وسیله سم ۶-هیدروکسی دوپامین در حیوانات، واکنش به پاداش‌ها را کاهش می‌دهد (باردو، ۱۹۹۸). مشابه غذا، داروهای پاداشی نظیر محرک‌های روانی، نیکوتین، اوپیات‌ها و اتانول، رهایی دوپامین را اساساً در بخش قشری هسته اکومبنس افزایش می‌دهند. داروهای مذکور قادرند که سیر دوپامینی را که از ناحیه تکمتموم شکمی به هسته اکومبنس می‌رود، به صورت مختلف تحت تأثیر قرار دهند و افزایش دوپامین و در نتیجه پاداش را باعث گردند.

تحقیقات بسیاری که با استفاده از مدل‌های حیوانی نظیر خود تحریکی مغزی، خود تجویزی دارو و ترجیح مکان شرطی شده (conditioned place preference; CPP) روی نقش این سیستم در القای پاداش صورت گرفته، مؤید این مطلب است که خانواده گیرنده‌های دوپامینی در خواص تقویتی داروهای پاداشی دخالت مستقیم دارند (میسیل و همکاران، ۱۹۹۸).

گیرنده‌های دوپامینی در دو زیر خانواده  $D_1$  و  $D_2$  طبقه‌بندی می‌گردند. گیرنده‌های  $D_1$  و  $D_5$ ، جزو زیر خانواده  $D_1$  و گیرنده‌های  $D_1$ ،  $D_3$  و  $D_4$ ، متعلق به زیر خانواده  $D_2$  می‌باشند. زیر خانواده گیرنده‌های  $D_1$

آزمایش‌ها، تحریک الکتریکی جایگاه‌های ویژه مغز باعث افزایش رفتار خود تحریکی شد (اولدز و میلنر، ۱۹۵۴). از آن پس، مطالعاتی که با استفاده از خود تحریکی داخل مغزی صورت گرفته، نشان داده است که مسیرهای سیستم پاداشی مغز وسیع هستند، به طوری که رفتار خود تحریکی را می‌توان با قرار دادن الکتروود در مناطق مختلف مغز مانند هیپوتالاموس، ناحیه تکمتموم شکمی (ventral tegmental area; VTA)، هسته اکومبنس (nucleus accumbens; NAC)، قشر سینگولای قدامی، آمیگدال، هیپوکامپ، قشر پیشانی، لوكوس سرلئوس و دسته پیش مغز میانی ایجاد نمود (وایز، ۱۹۹۶).

در دهه اخیر، مطالعات وسیع الکترو فیزیولوژی و نوروسایکولوژی مؤید این نظریه است که در ایجاد رفتارهای پاداشی (reward behavior)، سیستم‌های نوروترانسمیتری متعدد دخالت دارند که از آن جمله می‌توان سیستم‌های دوپامینرژیک، گابائریژیک، گلوتاماترژیک، سروتونرژیک، آدرنرژیک و پپتیدهای اوبیوئیدی آندوژن را نام برد (نستلر، ۱۹۹۲).

در بین سیستم‌های نوروترانسمیتری متعددی که در فرایند پاداش و تقویت (reward & reinforcement) دخالت دارند، به نظر می‌رسد که سیستم دوپامینی مزولیمبیک نقش مهمی ایفا می‌کند (زرین دست و همکاران، ۲۰۰۳). نورون‌های دوپامینرژیک  $A_{10}$  که از ناحیه تکمتموم شکمی منشأ گرفته‌اند و رشته‌های عصبیشان به هسته اکومبنس فرستاده می‌شود، می‌توانند تحت تأثیر پاداش‌ها از جمله پاداش‌های طبیعی (خوردن غذا، نوشیدنی‌ها، پاسخ به مسایل جنسی) و همچنین تحریک الکتریکی و برخی داروها قرار گیرند. در چنین موقعیتی، مهار تونیک اینترنورون‌های (نورون‌های رابط) گابائریژیک (GABAergic interneurons) موجود در ناحیه تکمتموم شکمی، از روی این نورون‌های دوپامینرژیک برداشته می‌شود که به افزایش شلیک عصبی آنها و متعاقب آن افزایش مقادیر دوپامین خارج سلولی در هسته اکومبنس



نیز مستقیماً دخالت دارد، در شرطی شدن کلاسیک حیوان و تولید CPP سهم بسزایی ایفا می کند (زرین دست و همکاران، ۲۰۰۲). از سویی دیگر، تحقیقات نشان داده اند که آمیگدال نیز در یادگیری ارتباطی شرطی شده مستقیماً دخالت دارد (زرین دست و همکاران، ۲۰۰۳). در القای CPP ناشی از مرفین، سیستم های نوروترانسمیتری متعددی دخالت دارند که به نظر می رسد اهمیت سیستم دوپامینرژیک بیش از سایرین باشد، به طوری که تحریک گیرنده های دوپامینی اعم از  $D_1$  (زرین دست و همکاران، ۲۰۰۳) و یا  $D_2$  (رضایف و همکاران، ۲۰۰۲) می تواند باعث تقویت CPP مرفین گردد که مهار آنها، کاهش CPP را سبب می گردد.

تحقیقات نشان می دهد که سیستم آدرنرژیک نیز قادر است تا CPP ناشی از مرفین را تحت تأثیر قرار دهد. بر این اساس، پیشنهاد شده است که مکانیسم های  $\alpha_2$  - آدرنوسپتور نقش مهمی در مهار خاصیت های پاداشی مرفین ایفا می کنند (زرین دست و همکاران، ۲۰۰۲).

از سوی دیگر، نشان داده شده است که نیتریک اکساید (NO) نیز در کسب و بیان CPP ناشی از مرفین دخالت دارد. به طوری که تزریق درونی مغز L- آرژینین، پیش ساز NO، قادر به القای CPP نیست، در حالی که مصرف توأم آن با مرفین در طی کسب CPP، واکنش مرفین را افزایش می دهد. در مقابل تزریق درون مغزی L-NAME، مهارکننده سنتز NO، به تنهایی اثرات پاداشی نداشته، ولی مصرف توأم آن با مرفین توانسته است به طور معنی داری CPP ناشی از مرفین را کاهش دهد (زرین دست و همکاران، ۲۰۰۲؛ غلامی و همکاران، ۲۰۰۲).

### تحمل، وابستگی و اعتیاد

مصرف مکرر داروها باعث ایجاد آثار نامطلوبی در بدن می شود که از آن جمله می توان از تحمل، وابستگی روانی و وابستگی فیزیکی نام برد. کاهش اثربخشی دارویی مانند مرفین، پس از مصرف مجدد آن با یک دوز ثابت و یا نیاز به مصرف یک دوز بالاتر، برای ثابت نگه داشتن اثرات قبلی، تحمل یا تولرانس (tolerance) نامیده می شود. به عنوان مثال نشان داده شده است که مصرف مزمن اوپیوئیدها از جمله مرفین و نیکوتین برای

تحریک کننده فعالیت آدنیل سیکلز و زیر خانواده گیرنده های  $D_2$ ، مهار کننده فعالیت این آنزیم می باشند. آنالیز ساختمان گیرنده های دوپامینی آشکار نموده است که این گیرنده های عضوی، از خانواده گیرنده های مزدوج شده به G پروتئین با هفت قطعه درون غشایی می باشند (أداود، ۱۹۹۳).

### روش های اندازه گیری پاداش

برای بررسی و مطالعه عوامل مؤثر در ایجاد و بروز رفتارهای پاداشی طبیعی (خوردن، آشامیدن و ارضای مسائل جنسی) و دارویی (استفاده از داروها و موادمخدر نظیر مرفین) عموماً از حیوانات آزمایشگاهی استفاده می شود، به طوری که تغییر رفتارهای مزبور ملاکی برای ارزیابی تقویت و پاداش می باشد. متداولترین مدل های حیوانی که به وسیله آنها مکانیسم های پاداشی مورد ارزیابی قرار می گیرند، عبارت اند از: خودتحریکی الکتریکی داخل مغزی (intracerebral electrical self-stimulation) خودتجویزی دارو (drug self-administration) و ترجیح مکان شرطی شده (conditioned place preference) CPP).

در سال های اخیر، CPP به عنوان روش بسیار مناسبی برای ارزیابی میزان پاداش القا شده به وسیله موادمخدر به کار رفته است. به عنوان مثال، تحقیقات نشان می دهد که مرفین و یا نیکوتین هر دو قادر به القای CPP معنی دار و وابسته به دوز می باشند (زرین دست و همکاران، ۲۰۰۲). در القای این اثرات پاداشی ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA) و هسته اکومبنس (NAC) نقش بسزایی ایفا می کنند و دخالت مستقیم این دو ناحیه مغزی در ایجاد CPP ناشی از مرفین ضروری است (غلامی و همکاران، ۲۰۰۲). علاوه بر این، به نظر می رسد که نواحی دیگری از مغز، به خصوص قسمت هایی که در یادگیری و حافظه وابسته به پاداش دخالت دارند نیز می توانند در القای CPP نقش داشته باشند (زرین دست و همکاران، ۲۰۰۳).

هیپوکامپ که یکی از مهمترین مسیرهای خروجی برای نواحی پاداش و تنبیه سیستم لیمبیک است و در یادگیری و حافظه



مکانیسم‌های مولکولی اعتیاد فراهم آمده است. این بررسی‌ها نشان داده‌اند که تغییرات در فعالیت G پروتئین و CAMP پیامبر ثانویه و مسیر فسفوریلاسیون پروتئینی، نقش مهمی در اعتیاد به داروهایی که بر مغز اثر می‌گذارند، بازی می‌کنند (کوب، ۱۹۹۷).

### مکانیسم‌های مولکولی تحمل، وابستگی و سندرم قطع اوپیات‌ها

مطالعات مولکولی و بیوشیمیایی نشان داده‌اند که لوکوس سرلئوس، بزرگترین هسته نورآدرنرژیک، در ایجاد اعتیاد به اوپیات‌ها دخالت دارد. مطالعات فارماکولوژیکی و رفتاری مؤید آن است که تعدیل میزان برانگیختگی نورونی، در بروز حالت‌های فیزیکی ناشی از اعتیاد به این مواد نقش دارد. اوپیات‌ها به صورت حاد، میزان برانگیختگی نورون‌ها را از طریق فعال کردن کانال‌های درونی تصحیح کننده  $K^+$  و مهار دپلاریزاسیون آهسته کانال‌های کاتیونی غیر اختصاصی، کاهش می‌دهند. هر دو عامل از طریق G پروتئین حساس به سم سیاه زخم عمل می‌کنند و مهار کانال کاتیونی غیر اختصاصی از طریق کاهش سطوح نورونی cAMP و پروتئین کیناز فعال شده وابسته به cAMP صورت می‌گیرد. اوپیات‌ها به صورت حاد، فعالیت آدنیلات سیکلاز و همچنین فسفوریلاسیون پروتئین وابسته به cAMP را در لوکوس سرلئوس مهار می‌کنند. اثرات اوپیات‌ها در بسیاری از فعالیت‌های لوکوس سرلئوس (مثل تغییرات طولانی مدت ناشی از اعتیاد) ممکن است به وسیله تنظیم فسفوریلاسیون پروتئینی به وجود آیند. در طی استفاده مزمن از اوپیات‌ها، نورون‌های لوکوس سرلئوس به اثرات مهاری حاد این مواد تحمل پیدا می‌کنند و سرعت برانگیختگی نورونی، مثل زمان قبل از مصرف دارو می‌شود. نورون‌ها بعد از مصرف مزمن به اوپیات‌ها نیز وابسته می‌شوند، به طوری که توقف ناگهانی مصرف آنها، میزان برانگیختگی را نسبت به قبل از مصرف، تا چند برابر افزایش می‌دهد. تحمل و وابستگی از طریق مصرف مزمن اوپیات‌ها، با عدم

دوره‌های طولانی مدت سبب ایجاد پدیده تحمل در مقابل اعمال فارماکولوژیکی این داروها می‌شود (زرین دست و همکاران، ۲۰۰۳). تحمل می‌تواند بر اثر کاهش غلظت مؤثر آگونیست در جایگاه عمل، کاهش تعداد گیرنده‌ها یا کاهش فعالیت مجدد آنها و تغییر در واکنش برانگیخته شده، (به علت فعالیت مکانیسم هومئوستاتیکی) ایجاد شود (فلدمن، ۱۹۹۷). علاوه بر این، پیشنهاد شده است که بین مرفین و نیکوتین CPP نیز تحمل متقابلی وجود دارد (زرین دست و همکاران، ۲۰۰۳).

مصرف داروهایی که شادی، نشاط، بی‌تفاوتی نسبت به محرک‌ها و آرامش به دنبال دارد، باعث پیدایش مرض و ولع روحی جهت استفاده مجدد آنها می‌شود. بر این اساس، رفتار جست‌وجوگرایانه برای دارو (drug-seeking behavior) ایجاد می‌شود که این رفتار نشانه وابستگی روانی به ماده‌ای است که تحریک کننده سیستم پاداشی مغز می‌باشد.

داروهایی که وابستگی روانی ایجاد می‌کنند، قادرند وابستگی فیزیکی نیز به ارمغان آورند. این نوع وابستگی هنگامی بروز می‌کند که محرومیت از دارو موجب ایجاد سندرم قطع، ترک یا پرهیز (withdrawal syndrome) شود که انعکاسی از واکنش انحرافی بدن نسبت به رهایی از اثرات فارماکولوژیک حاد داروست. به عنوان مثال، مهمترین علائم سندرم ترک اوپیات‌ها تهوع، استفراغ، اسهال، اضطراب و پرخاشگری، تند شدن تنفس، سختی عضلانی، لرز، هیپوترمی، تاکی کاردی است (کاتزونگ، ۲۰۰۱).

اعتیاد (addiction)، به استفاده اجباری از دارو، بدون توجه به عواقب ناخوشایند آن، اطلاق می‌شود. بسیاری از حالات اعتیاد، بر اثر استفاده مکرر از دارو، به صورت تدریجی و مرحله به مرحله ایجاد می‌شود و می‌تواند تا مدت‌ها بعد از محرومیت از دارو به طول انجامد. انواع زیادی از گیرنده‌های نوروترانسیمتری وجود دارند که پاسخ‌های فیزیولوژیک خود را در نورون‌های هدف، از طریق یک کمپلکس آبخاری پیامدهای داخل سلولی، ایجاد می‌کنند. در سال‌های اخیر، با افزایش اطلاعات در زمینه مسیرهای پیامبرهای داخل سلولی تسهیلاتی در بررسی



یونی اوپیوئیدی همراه است (نستلر، ۱۹۹۲).

تغییر چشمگیر در رسپتورهای اوپیوئیدی یا کانال‌های تنظیم‌کننده

### منابع

- Bardo, M.T. (1998). Neuropharmacological mechanisms of drug reward: Beyond dopamine in the nucleus accumbens. *Critical Review Neurobiology*, 12, 37-67.
- Berke, J.D., & Hyman, S.E. (2000). Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron*, 25, 515-32.
- Berridge, K.C., & Robinson, T.E. (1998). What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive silence? *Brain Research Reviews*, 28, 309-69.
- Feldman, R.S., Meyer, J.S., & Quenzer, L.F. (1997). Principles of neuropsychopharmacology. Sanderland, M.A.: Sinauer Associates, Inc.
- Gholami, A., Haeri-Rohani, A., Sahraei, H., & Zarrindast, M.R. (2002). Nitric oxide mechanism of morphine-induced place preference in the nucleus accumbens of rat. *European Journal of Pharmacology*, 449, 269-77.
- Kelley, A.E., & Berridge K.C. (2002). The neuroscience of natural rewards, relevance to addictive drugs. *Journal of Neuroscience*, 22, 3306-11.
- Koob, G.F., & Nestter, E.J. (1997). The neurobiology of drug addiction. *Journal of Nueropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 9, 482-97.
- Katzung, B.G. (2001). *Basic and clinical pharmacology*. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill.
- Nestler, E.J. (1992). Molecular mechanisms of drug addiction. *Journal of Neuroscience*, 12, 2439-50.
- Missale, C., Nash, S.R., Robinson, S.W., Jaber, M. & Caron, M.G. (1998). Dopamine receptors: From structure to function. *Physiological Reviews*, 78(1), 189-225.
- O'Dowd, B.F. (1993). Structure of dopamine receptors. *Journal of Neurochemistry*, 60, 804-16.
- Old's, J., & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and regions of the rat brains. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47, 419-27.
- Rezayof, A., Zarrindast, M.R., Sahraei, H., & Haeri-Rohani, A. (2003). Involvement of dopamine D<sub>2</sub> receptors of the central amygdala on the acquisition and expression of morphine-induced place preference in rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 74(1), 187-97.
- Smith, G.P. (1995). Dopamine in food reward. In: A.M., Morrison, S.J. Floharty, J.M. Sprague, A.R. Morrison, & E. Stellar, (Eds.) *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology*, 83-144, New York Academic press.
- Wise, R.A. (1996). Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annual Review of Neuroscience*, 19, 319-40.
- Zarrindast, M.R., Karami, M., Sepehri, H., & Sahraei, H. (2002). Influence of nitric oxide on morphine-induced conditioned place preference in the rat central amygdala. *European Journal of Pharmacology*, 453(1), 81-9.
- Zarrindast, M.R., Bahreini, T., & Adl, M. (2002). Effect of imipramine on the expression and acquisition of morphine-induced conditioned place preference in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavioral*, 73, 941-9.
- Zarrindast, M.R., Faraji, N., Rostami, P., Sahraei, H., & Ghoshouni, H. (2003). Cross-tolerance between morphine- and nicotine-induced conditioned place preference in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 74, 363-9.
- Zarrindast, M.R., Rezayof, A., Sahraei, H., Haeri-Rohani, A., & Rassouli, Y. (2003). Involvement of dopamine, D<sub>1</sub> receptors of the central amygdala on the acquisition and expression of morphine-induced place preference in rat. *Brain Research*, 965, 212-21.