

اثر تزریق آگونیسست و آنتاگونیسست گیرنده-۱ اورکسین در ناحیه تگمنتوم شکمی بر علایم سندرم محرومیت مرفین

دکتر محمد صوفی آبادی**

دکتر هاشم حق دوست**

دکتر حسن ازدری زرمهری**

دکتر محمدحسین اسماعیلی*

* دانشیار فیزیولوژی مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین
** استادیار فیزیولوژی مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

آدرس نویسنده مسؤول: قزوین، بلوار شهید باهنر، دانشگاه علوم پزشکی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، تلفن ۰۲۸۱-۳۳۳۶۰۰۱

Email: hasan.azhdari@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۹۱/۱۱/۲۹

تاریخ دریافت: ۹۱/۴/۲۰

* چکیده

زمینه: مطالعه‌ها نشان داده‌اند که مسیرهای دوپامینرژیک مزوکورتیکولیمبیک (ناحیه تگمنتوم شکمی و هسته اکومبسنس) در وابستگی و بروز علایم سندرم محرومیت دخالت دارند. نورون‌ها و گیرنده‌های اورکسین در هسته‌های مغزی درگیر در بروز علایم سندرم محرومیت مرفین از جمله ناحیه تگمنتوم شکمی یافت شده‌اند.

هدف: مطالعه به منظور تعیین اثر تزریق آگونیسست و آنتاگونیسست گیرنده-۱ اورکسین در ناحیه تگمنتوم شکمی بر علایم سندرم محرومیت در موش صحرایی وابسته به مرفین انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۱ بر روی ۲۴ سر موش صحرایی نر (۲۵۰ تا ۳۰۰ گرمی) انجام شد که به ۴ گروه تقسیم شدند. موش‌ها با تزریق زیرجلدی مرفین روزی ۲ مرتبه و به مدت ۱۰ روز به مرفین وابسته شدند. روز یازدهم (۲ ساعت بعد از آخرین تزریق مرفین و قبل از تزریق نالوکسان)، آگونیسست (اورکسین A) و آنتاگونیسست گیرنده-۱ اورکسین (SB-334867)، به درون ناحیه تگمنتوم شکمی تزریق و اثرات آن بر علایم ترک اعتیاد برای ۳۰ دقیقه بررسی شد. در گروه حلال، نرمال سالین به درون ناحیه تگمنتوم شکمی تزریق شد. داده‌ها با آزمون‌های آماری تی و آنوا تحلیل شدند.

یافته‌ها: تزریق SB-334867 به داخل ناحیه تگمنتوم شکمی فقط علامت پریدن را به طور معنی‌داری کاهش داد ($P < 0.01$). تزریق اورکسین A فقط علامت سگ لرزه را به طور معنی‌دار افزایش داد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌ها، گیرنده-۱ اورکسین در ناحیه تگمنتوم شکمی تأثیر کمی بر بروز علایم سندرم محرومیت مرفین دارد.

کلیدواژه‌ها: اورکسین، ناحیه تگمنتوم شکمی، وابستگی به مرفین، سندرم محرومیت از مواد

* مقدمه

آزادسازی گلوتامات، آسپاراتات و استیل کولین در هسته اکومبسنس می‌تواند به طور مستقیم و غیرمستقیم در بروز علایم سندرم محرومیت نقش داشته باشد.^(۴) از طرف دیگر، اخیراً ناقل عصبی جدیدی به نام اورکسین در هیپوتالاموس جانبی معرفی شده است که به نظر می‌رسد به همان اندازه سیستم گلوتامینرژیک و دوپامینرژیک در تحمل، وابستگی و سندرم محرومیت از دارو دخالت داشته باشد. اورکسین در تنظیم عملکردهای مغزی گوناگون از

مطالعه‌های قبلی نشان داده‌اند سیستم دوپامینرژیک مزوکورتیکولیمبیک که از ناحیه تگمنتوم شکمی به هسته اکومبسنس انشعاب می‌فرستد، در حلقه پاداش به مرفین نقش مهمی دارد.^(۱) نورون‌های نورادرژیک لکوس سرتئوس که با ناحیه تگمنتوم شکمی ارتباط دو طرفه‌ای دارند، در وابستگی و بروز علایم سندرم محرومیت نقش مهمی دارند.^(۲،۳) فعالیت مسیر دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی به هسته اکومبسنس از طریق افزایش

داخل صفاقی یا تزریق مستقیم SB-334867 به درون هسته‌های پاراونتریکولار هیپوتالاموس مغز از بروز بسیاری از علائم سندرم محرومیت به مرفین و نیکوتین جلوگیری می‌کند.^(۱۹) سؤال اساسی این است که آیا سیستم اورکسینرژیک می‌تواند از طریق نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی بر روی علائم سندرم محرومیت به مرفین تأثیرگذار باشد یا نه. لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین اثرات تزریق اورکسین A و SB-334867 به داخل تگمنتوم شکمی بر علائم سندرم محرومیت در موش صحرایی وابسته به مرفین انجام شد.

* مواد و روش‌ها:

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۰ بر روی ۲۴ موش صحرایی نر (وزن ۲۲۰ تا ۲۸۰ گرم) انجام شد که به ۴ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. موش‌ها در حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی قزوین، در شرایط تقریباً استاندارد از نظر دما و نور نگهداری می‌شدند و در طول مدت آزمایش غذای طبیعی خود را آزادانه دریافت می‌کردند. برای گذاشتن کانول راهنما در داخل ناحیه تگمنتوم شکمی به منظور تزریق اورکسین A و SB-334867، حیوان با استفاده از تزریق داخل صفاقی کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زیلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش و سپس به دستگاه استرئوتاکس (Stolting آمریکا) انتقال داده شد. پس از ثابت کردن حیوان در این دستگاه، در پشت سر آن در خط وسط یک برش ایجاد شد. بعد از تمیز کردن سطح جمجمه و یافتن نقطه برگما به عنوان مرجع، با استفاده از اطلس پاکسینوز به روش استرئوتاکسی، محل ناحیه تگمنتوم شکمی مشخص ($L=\pm 0/8$ ، $AP=-6/7$) شد. بعد از علامت‌گذاری نقطه هدف بر روی سطح جمجمه، یک سوراخ به کمک دریل دندان پزشکی ایجاد و کانولی از جنس استیل زنگ نزن (سر سوزن شماره ۲۳) به عنوان کانول راهنما به درون ناحیه تگمنتوم شکمی با مشخصات عمق ۸/۲ از سطح جمجمه وارد شد. پس از آن با ایجاد سه سوراخ دیگر پیچ‌هایی از جنس استیل زنگ نزن در

قبیل تغذیه، تعدیل درد، بی‌دردی ناشی از تنش و پاداش و وابستگی به دارو نقش دارد.^(۴-۱۲)

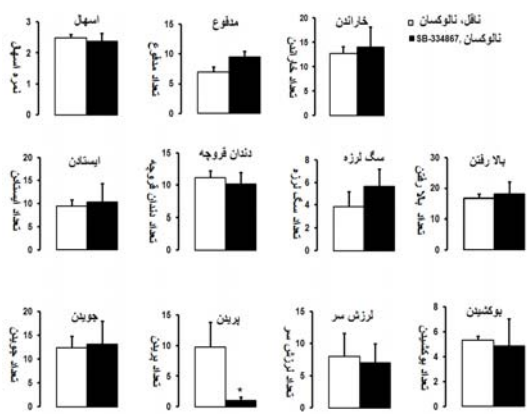
جالب این که گیرنده‌های اورکسین و نورون‌های اورکسینرژیک هیپوتالاموس جانبی به طور عمده بر روی نواحی متمرکز شده‌اند که در وابستگی به دارو و سندرم محرومیت دخالت دارند؛ همچون ناحیه تگمنتوم شکمی، هسته اکومینس، لکوس سرلئوس و جسم سیاه.^(۱۳) شواهد موجود نشان می‌دهد گیرنده‌های اورکسین ۱ و ۲ بر روی غشای نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی وجود دارند.^(۱۴) مطالعه‌های الکتروفیزیولوژی نشان می‌دهند نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی می‌توانند به طور مستقیم به وسیله نورون‌های اورکسین هیپوتالاموس جانبی تحریک شوند و اورکسین می‌تواند اثرات تحریکی گلوتامات بر روی ناحیه تگمنتوم شکمی را نیز تشدید کند.^(۱۴) فعال کردن گیرنده‌های اورکسین باعث فعال شدن نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی و نورآدرنژیک هسته لکوس سرلئوس می‌شود.^(۱۵) بنابراین اورکسین بر روی ناحیه تگمنتوم شکمی اثر تحریکی دارد که ممکن است مستقیم یا غیرمستقیم باشد.^(۱۵)

مطالعه‌های اخیر نشان داده‌اند استتاله‌های نورون‌های اورکسین هیپوتالاموس جانبی که به ناحیه تگمنتوم شکمی می‌روند، بر روی ترجیح مکانی شرطی شده مرفین اثر قوی دارند و ناحیه تگمنتوم شکمی مهم‌ترین نقطه عمل اورکسین در فرایند تشویق مصرف مواد است.^(۱۷و۱۶) تحریک نورون‌های اورکسین هیپوتالاموس جانبی یا تزریق اورکسین در ناحیه تگمنتوم شکمی، ترجیح مکانی شرطی مرفین را تشدید می‌کند و برعکس تزریق آنتاگونیست گیرنده-۱ اورکسین میزان خود تزریقی کوکائین را کاهش می‌دهد.^(۱۷و۱۸)

از سوی دیگر، بین سیستم اورکسینرژیک هیپوتالاموس جانبی و سیستم دوپامینرژیک محور تگمنتوم شکمی به هسته اکومینس ارتباط تنگاتنگی وجود دارد و تخریب سیستم اورکسینرژیک، تزریق SB-334867 به صورت

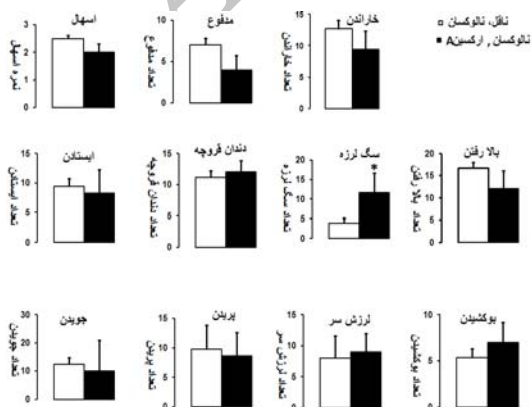
بروز علایم سندرم محرومیت از دارو از جمله پریدن، بالا رفتن، خاراندن و غیره در گروه مرفین و گروه ناقل شد و مقایسه علایم این دو گروه اختلاف معنی داری را نشان نداد. تزریق SB-334867 به داخل ناحیه تگمتوم شکمی علامت پریدن را به صورت معنی داری کاهش و علامت سگ لرزه و دفع را افزایش داد، ولی این افزایش معنی دار نبود. این تزریق بر روی سایر علایم سندرم محرومیت مرفین نیز تأثیر زیادی نداشت (نمودار شماره ۱).

نمودار ۱- اثرات تزریق SB-334867 به داخل ناحیه تگمتوم شکمی بر علایم سندرم محرومیت مرفین



تزریق اورکسین A به داخل ناحیه تگمتوم شکمی فقط علامت سگ لرزه را به طور معنی داری افزایش داد (نمودار شماره ۲).

نمودار ۲- اثرات تزریق اورکسین A به داخل ناحیه تگمتوم شکمی بر علایم سندرم محرومیت مرفین



مجموعه محکم ثابت و سپس تمامی کانول، سطح مجسمه و پیچها به وسیله اکریل و سیمان دندان پزشکی به مجسمه ثابت شدند. موشها پس از به هوش آمدن به قفسهای انفرادی انتقال داده شدند و به مدت یک هفته تحت مراقبت قرار گرفتند. برای وابسته کردن موشها به مرفین، مرفین سولفات (تماد ایران) به صورت تزریق زیرجلدی و با غلظت ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم و روزی دو بار (۸ صبح و ۸ شب) به مدت ۱۰ روز به آنها تزریق شد. در روز یازدهم و ۲ ساعت بعد از آخرین تزریق مرفین، نالوکسان (۲ میلی گرم بر کیلوگرم، زیرجلدی) به حیوان تزریق و علایم سندرم محرومیت از مرفین از جمله پریدن، بالا رفتن، خاراندن و غیره برای مدت ۳۰ دقیقه مطالعه شد.^(۲۱و۲۰) گروههای مورد مطالعه عبارت بودند از: گروه مرفین که در روز دهم و ۲ ساعت بعد از آخرین تزریق مرفین، نالوکسان به آنها تزریق شد و علایم سندرم محرومیت برای مدت ۳۰ دقیقه در آنها مطالعه شد.^(۲۱و۲۰) گروه مرفین و SB-334867 که در روز دهم و ۲۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان، SB-334867 (۱۰۰ میکرومولار، ۰/۵ میکرولیتر) به درون ناحیه تگمتوم شکمی آنها تزریق شد. گروه مرفین و اورکسین A که مشابه گروه بالا عمل شد، ولی به جای SB-334867، اورکسین A (۱۰ میکرومولار، ۰/۵ میکرولیتر) تزریق شد. گروه ناقل که مشابه گروه بالا عمل شد، ولی به جای اورکسین A، سالین به درون ناحیه تگمتوم شکمی آنها تزریق شد. برای ریز تزریق داروها در روز آزمایش، درپوش کانول راهنما برداشته شد و یک کانول نازکتر (سرسوزن نمره ۳۰) که ۲ میلی متر بیش تر از نوک کانول راهنما طول داشت به داخل مغز فرو شد. این کانول از طریق یک لوله نازک پلی اتیلن به سرنگ هاملتون وصل بود و به کمک آن دارو به درون ناحیه تگمتوم شکمی تزریق می شد. دادهها با آزمونهای آماری تی و آنوا تحلیل شدند.

* یافته ها:

تزریق نالوکسان در روز دهم وابستگی به مرفین باعث

* بحث و نتیجه گیری:

این تحقیق نشان داد ریزتزریق اورکسین A و SB-334867 به داخل ناحیه تگمنتوم شکمی، علامت سگ لرزه را افزایش و علامت پریدن را به طور معنی داری کاهش داد و در سایر علائم سندرم محرومیت مرفین تغییر معنی داری ایجاد نکرد. تحقیق‌های انجام شده در مورد اثرات سیستم اورکسینرژیک بر بروز علائم سندرم محرومیت نشان داده‌اند که موش‌های فاقد سیستم اورکسین (orexin knock-out mice) در مقایسه با موش‌های طبیعی در موقع تزریق نالوکسان، علائم سندرم محرومیت به مرفین و در موقع تزریق مکامیل آمین، علائم سندرم محرومیت به نیکوتین کم‌تری نشان دادند^(۱۶،۹) از سوی دیگر تزریق داخل صفاقی SB-334867 قبل از نالوکسان به موش‌های معتاد به مرفین و قبل از مکامیل آمین به موش‌های معتاد به نیکوتین، علائم سندرم محرومیت به مرفین و نیکوتین را به صورت معنی داری کاهش داد.^(۲۰،۹) در یک مطالعه تزریق مستقیم SB-334867 به درون هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس قبل از مکامیل آمین به موش‌های معتاد به نیکوتین، علائم سندرم محرومیت به نیکوتین را به صورت معنی داری کاهش داد.^(۱۶) تزریق مستقیم SB-334867 به درون هسته لکوس سرلئوس نیز بسیاری از علائم سندرم محرومیت به مرفین را در موقع تزریق نالوکسان به صورت معنی داری کاهش داد.^(۱۸)

مطالعه‌های ریخت‌شناسی نشان داده‌اند که سندرم محرومیت به مرفین باعث کاهش تعداد و ابعاد نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی و ریزتزریق یک طرفه MK-801 یا DNQX به درون ناحیه تگمنتوم شکمی باعث کاهش معنی دار بعضی از علائم سندرم محرومیت می‌شود که این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر همخوانی ندارد.^(۲۳،۲۲) این موضوع احتمالاً می‌تواند به دلایل زیر باشد: این دو ماده به صورت یک طرفه به درون ناحیه تگمنتوم شکمی تزریق شده‌اند. در حالی که تزریق دو طرفه، علائم بیش‌تری را تحت تأثیر قرار

می‌داد. به علاوه، انحراف معیار استاندارد داده‌ها بزرگ بود و همین موضوع می‌تواند از معنی دار شدن اختلاف علائم گروه‌ها جلوگیری کند. شاید اگر حجم نمونه بیش از ۶ عدد انتخاب می‌شد، علائم بیش‌تری معنی دار می‌شد. ممکن است سیستم اورکسین از طریق ناحیه تگمنتوم شکمی به طور عمده بر روی روند پاداش مصرف مرفین اثر داشته و بر روی بروز علائم سندرم محرومیت تأثیر کمی داشته باشد و برعکس از طریق هسته آکومبسن بر روی بروز علائم سندرم محرومیت مواد اپوئیدی اثرگذار باشد. شواهد زیر این فرضیه را تا حدودی تأیید می‌کند: افزایش سطح دوپامین هسته آکومبسن و ترجیح مکانی شرطی ایجاد شده به وسیله مرفین، با تزریق SB-334867 به درون ناحیه تگمنتوم شکمی بلوکه می‌شود و این افزایش سطح دوپامین بعد از تزریق مرفین به دنبال حذف ژن اورکسین نیز به مقدار زیادی کاهش می‌یابد.^(۲۴) مشابه تزریق حاد مرفین، ریز تزریق اورکسین به ناحیه تگمنتوم شکمی نیز سطح دوپامین هسته آکومبسن را افزایش می‌دهد.^(۲۴) از طرف دیگر، تزریق نالوکسان به موش‌های معتاد برای بررسی علائم ترک باعث افزایش آزادسازی گلوتامات و آسپاراتات و استیل کولین در هسته آکومبسن می‌شود و ریز تزریق مکرر کتامین (آنتاگونیست گلوتامات) به درون هسته آکومبسن به صورت وابسته به دوز، علائم سندرم محرومیت را کاهش می‌دهد.^(۲۶،۲۵،۴) بنابراین پیتید اورکسین ممکن است از طریق افزایش آزادسازی گلوتامات، آسپاراتات و استیل کولین در هسته آکومبسن بر روی علائم سندرم محرومیت تأثیرگذار باشد، نه از طریق افزایش فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی. چرا که تزریق نالوکسان به موش‌های معتاد به مرفین فقط توانسته است بیان c-fos را در قسمت پوسته هسته آکومبسن و نورون‌های اورکسینرژیک هیپوتالاموس جانبی افزایش دهد، ولی نتوانسته بیان c-fos در نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی را تغییر دهد و تزریق سیستمیک SB-334867 نتوانسته است از این افزایش بیان c-fos جلوگیری کند.^(۱۹) از این نظر،

combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Res Bull* 1982 Jul-Dec; 9 (1-6): 321-53

3. Rasmussen K, Beitner-Johnson DB, Krystal JH, et al. Opiate withdrawal and the rat locus coeruleus: Behavioral, electrophysiological, and biochemical correlates. *J Neurosci* 1990 Jul; 10 (7): 2308-17

4. Harris GC, Aston-Jones G. Involvement of D2 dopamine receptors in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome. *Nature* 1994 Sep 8; 371 (6493): 155-7

5. Erami E, Azhdari-Zarmehri H, Ghasemi-Dashkhasan E, et al. Intra-paragigantocellularis lateralis injection of orexin-A has an antinociceptive effect on hot plate and formalin tests in rat. *Brain Res* 2012 Oct 10; 1478: 16-23

6. Heidari-Oranjahi N, Azhdari-Zarmehri H, Erami E, Haghparast A. Antagonism of orexin-1 receptors attenuates swim- and restraint stress-induced antinociceptive behaviors in formalin test. *Pharmacol Biochem Behav* 2012 Dec; 103 (2): 299-307

7. Erami E, Azhdari-Zarmehri H, Rahmani A, et al. Blockade of orexin receptor 1 attenuates the development of morphine tolerance and physical dependence in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2012 Dec; 103 (2): 212-9

8. Bingham MJ, Cai J, Deehan MR. Eating, sleeping and rewarding: Orexin receptors and their antagonists. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2006 Sep; 9 (5): 551-9

9. Azhdari-Zarmehri H, Semnianian S, Fathollahi Y. Comparing the analgesic effects of periaqueductal gray matter injection of orexin A and morphine on formalin-induced nociceptive behaviors. *Physiol Pharmacol* 2008; 12 (3): 188-93 [In Persian]

نتایج مطالعه حاضر یافته‌های محققینی را تأیید می‌کند که نشان داده‌اند سیستم دوپامینرژیک و ناحیه تگمنتوم شکمی به طور عمده در وابستگی و اعتیاد به مرفین نقش دارند، نه در بروز علائم سندرم محرومیت.^(۲۷) همچنین با نتایج محققینی که نشان داده‌اند تزریق مستقیم هیپوکرتین ۱ (اورکسین A) به درون ناحیه تگمنتوم شکمی باعث برگشت مجدد جستجوی مرفین می‌شود، همخوانی دارد.^(۱۸) ولی با نتایج وانگ و همکاران مغایرت دارد، زیرا آن‌ها نشان داده‌اند که ریز تزریق یک طرفه MK-801 یا DNQX به درون ناحیه تگمنتوم شکمی باعث کاهش معنی‌دار علائم سندرم محرومیت می‌شود.^(۱۴) دلیل آن می‌تواند این موضوع باشد که یا سیستم اورکسینرژیک نسبت به سیستم گلوتامینرژیک منتهی به ناحیه تگمنتوم شکمی تأثیر کم‌تری در بروز علائم سندرم محرومیت دارد و یا این که سیستم اورکسینرژیک از طریق سایر هسته‌های مغزی به غیر از ناحیه تگمنتوم شکمی از جمله هسته لکوس سرلئوس و آکومبیس می‌تواند بروز علائم سندرم محرومیت را تحت تأثیر خود قرار دهد. اگرچه نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سیستم اورکسینرژیک هیپوتالاموس جانبی از طریق ناحیه تگمنتوم شکمی نمی‌تواند بر روی بروز علائم سندرم محرومیت تأثیرگذار باشد، ولی نمی‌توان نقش بقیه قسمت‌های سیستم دوپامینرژیک مزوکورتیکولیمبیک همچون هسته آکومبیس را نادیده گرفت.

* سپاس‌گزاری:

از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین جهت حمایت مالی از این طرح تحقیقاتی تقدیر می‌شود.

* مراجع:

1. Koob GF, Maldonado R, Stinus L. Neural substrates of opiate withdrawal. *Trends Neurosci* 1992 May; 15 (5): 186-91
2. Swanson LW. The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: A

10. Azhdari Zarmehri H, Semnianian S, Fathollahi Y, et al. Intra-periaqueductal gray matter microinjection of orexin-A decreases formalin-induced nociceptive behaviors in adult male rats. *J Pain* 2011 Feb; 12 (2): 280-7
11. Ghasemi E, Salehi B, Nakhost H, et al. Effect of Orexin receptor-1 antagonist in acute food deprivation on formalin test. *JQUMS* 2013; 17 (1): 26-34 [In Persian]
12. Sofi-Abadi M, Heidari-Oranjaghi N, Ghasemi E, et al. Assesment of orexin receptor 1 in stress attenuated nociceptive behaviours in formalin test. *Physiol Pharmacol* 2011; 12 (3): 188-93 [In Persian]
13. Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J Comp Neurol* 2001 Jun 18; 435 (1): 6-25
14. Wang B, You ZB, Wise RA. Reinstatement of cocaine seeking by hypocretin (orexin) in the ventral tegmental area: Independence from the local corticotropin-releasing factor network. *Biol Psychiatry* 2009 May 15; 65 (10): 857-62
15. Soffin EM, Evans ML, Gill CH, et al. SB-334867-A antagonises orexin mediated excitation in the locus coeruleus. *Neuropharmacol* 2002 Jan; 42 (1): 127-33
16. Boutrel B, de Lecea L. Addiction and arousal: The hypocretin connection. *Physiol Behav* 2008 Mar 18; 93 (4-5): 947-51
17. Aston-Jones G, Smith RJ, Moorman DE, Richardson KA. Role of lateral hypothalamic orexin neurons in reward processing and addiction. *Neuropharmacol* 2009; 56 Suppl 1: 112-21
18. Harris GC, Wimmer M, Aston-Jones G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature* 2005 Sep 22; 437 (7058): 556-9
19. Plaza-Zabala A, Flores A, Maldonado R, Berrendero F. Hypocretin/orexin signaling in the hypothalamic paraventricular nucleus is essential for the expression of nicotine withdrawal. *Biol Psychiatry* 2012 Feb 1; 71 (3): 214-23
20. Azhdari-Zarmehri H, Semnianian S, Fathollahi Y, et al. Responsiveness of paragigantocellularis nucleus neurons in morphine dependent rats to Forskolin in vivo: Single unit recording. *Cell J (Yakhteh)* 2005; 6 (24): 194-201
21. Azizi H, Semnianian S, Fathollahi Y, et al. Effect of rolipram, a type 4-specific phosphodiesterase inhibitor, on unit activity of paragigantocellularis neurons and withdrawal signs in morphine dependent rats. *Cell J (Yakhteh)* 2005; 7 (25): 35-42
22. Spiga S, Serra GP, Puddu MC, et al. Morphine withdrawal-induced abnormalities in the VTA: Confocal laser scanning microscopy. *Eur J Neurosci* 2003 Feb; 17 (3): 605-12
23. Wang HL, Zhao Y, Xiang XH, et al. Blockade of ionotropic glutamatergic transmission in the ventral tegmental area attenuates the physical signs of morphine withdrawal in rats. *Prog Neuro psychopharmacol Biol Psychiatry* 2004 Nov; 28 (7): 1079-87
24. Narita M, Nagumo Y, Hashimoto S, et al. Direct involvement of orexinergic systems in the activation of the mesolimbic dopamine pathway and related behaviors induced by morphine. *J Neurosci* 2006 Jan 11; 26 (2): 398-405
25. Ji D, Sui ZY, Ma YY, et al. NMDA receptor in nucleus accumbens is implicated in morphine withdrawal in rats. *Neurochem Res* 2004 Nov; 29 (11): 2113-20
26. Sepulveda MJ, Hernandez L, Rada P, et al. Effect of precipitated withdrawal on

extracellular glutamate and aspartate in the nucleus accumbens of chronically morphine-treated rats: An in vivo microdialysis study. *Pharmacol Biochem Behav* 1998 May; 60 (1): 255-62

27. Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 1992 May; 13 (5): 177-84

Archive of SID