

بررسی اثر تخریب نواحی مختلف سیستم مزوکورتیکولیمبیک بر ایجاد ترجیح مکان شرطی شده با مورفین در موش صحرایی نر

دکتر پویا تحصیلی فهادان، دکتر نوشین یحیوی فیروزآبادی، دکتر محمدعلی خشنودی، دکتر روزبه مطیعی لنگرودی، دکتر احمدرضا

دهپور

گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: در این مطالعه نقش تخریب الکتریکی دوطرفه ناحیه تگمنتال قدامی، غلاف هسته اکومبیس، بخشهای مرکزی و قاعده‌ای-طرفی آمیگدال و بخش میانی قشر پیش پیشانی در کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از سولفات مورفین مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: در این بررسی از موش‌های صحرایی نر با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شده است. ۷ روز پس از انجام عمل جراحی و تخریب نواحی دوطرفه نواحی با استفاده از عبور دادن جریان الکتریکی مستقیم ترجیح مکان شرطی شده با سولفات مورفین با دوزهای ۷/۵-۰/۵ mg/kg به صورت زیر جلدی به روش Biased ایجاد گردید. تزریق مورفین با دوزهای ۷/۵ و ۲/۵ و ۱ باعث ترجیح مکان شرطی شیده ((CPP از طریق افزایش معنی دار در زمان سپری شده توسط حیوان در سمت دریافت مورفین گردید.

یافته‌ها: نتایج بررسی نشان می‌دهد که تخریب الکتریکی دوطرفه ناحیه تگمنتال قدامی، غلاف هسته اکومبیس و بخش مرکزی آمیگدال ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین را در مقایسه با گروه‌های کنترل خود به طور قابل ملاحظه کاهش دادند، در حالی که از بین بردن بخش قاعده‌ای-طرفی آمیگدال و بخش میانی قشر پیش پیشانی در ناحیه پره لیمبیک با استفاده از جریان الکتریکی تأثیر معنی داری در کسب ترجیح مکانی شرطی شده با مورفین نداشت.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: تصمیم‌گیری در مورد نقش و سازوکار عمل mPFC و بخش قاعده‌ای-طرفی آمیگدال در درک اثرات مشوق مثبت درمان‌های دارویی یا غیر دارویی نیازمند مطالعات بیشتر و بررسی‌های دقیقتر در آینده می‌باشد.

کلمات کلیدی: ناحیه تگمنتال قدامی، سولفات مورفین، هسته اکومبیس

مقدمه

درک محرک‌های دارای اثر مشوق مثبت گردید. این ساختارها شامل تکمنتال قدامی (VTA)، باندل میانی مغز قدامی (MFB)، هسته‌ی اکومبیس، آمیگدال و بخش طرفی هیپوتالاموس می‌باشند. بسیاری از این ساختارهای مغزی جزئی از سیستم دوپامینی مزوکورتیکولیمبیک به شمار می‌روند

مطالعات اولیه انجام شده با استفاده از خود-تحریکی الکتریکی در مغز رت منجر به شناسایی ساختارهای کلیدی در

که در حال حاضر کانون اصلی تمرکز مطالعات در زمینه‌ی اعتیاد می‌باشد.

سلولهای دوپامینرژیک واقع در تکمیتال قدامی، آکسون‌های خود را از طریق MFB به هسته‌ی اکومبیس، آمیگدال و قشر پیش پیشانی می‌فرستند. هم‌چنین رشته‌های عصبی از نورونهای حاوی گاما آمینوبوتیریک اسید (گابا) واقع در هسته‌ی اکومبیس به ناحیه‌تکمیتال قدامی ارسال می‌شوند (۱-۳). سایر نواحی مغز اثر خود را بر سیستم دوپامینی مزوکورتیکولیمبیک از طریق گیرنده‌های اپیوئیدی، گابا، سروتونین و گلوتامات اعمال می‌کنند. برخی از مناطق موجود در این مسیر از جمله بخش مرکزی آمیگدال و غلاف هسته اکومبیساز لحاظ بافت شناسی، بیان گیرنده‌های سطح سلولها و اتصالات با سایر نواحی مغز دارای شباهتهایی با یکدیگر می‌باشند. از این رو عناصر در مجموع یک واحد عملکردی تحت عنوان «آمیگدال توسعه یافته» را ایجاد می‌نمایند که عمدتاً ورودی خود را از هیپوکامپ، بخش طرفی - قاعده‌ای آمیگدال، مغز میانی و بخش طرفی هیپوتالاموس دریافت می‌کند و خروجی خود را به ناحیه‌ی تکمیتال قدامی، بخش طرفی هیپوتالاموس و کورتکس پیش پیشانی ارسال می‌دارد (۴). نقش اساسی و مهم مسیر مزوکورتیکولیمبیک در شکل‌گیری خواص مشوق مثبت داروهای گوناگون در آزمایشات متعدد به کرات مورد تأیید قرار گرفته است. تجویز آگونیست‌های گیرنده اپیوئیدی مو به داخل برخی مراکز واقع در این مسیر منجر به ایجاد ترجیح مکان شرطی شده می‌گردد (۸،۷،۵). هم‌چنین آگونیست‌های گیرنده موکاپا به طور مستقیم به داخل ناحیه‌ی تکمیتال قدامی و هسته‌ی اکومبیس خود تجویز می‌شوند (۶،۲). از دیگر سو کاربرد آنتاگونیست‌های مو و یا تخریب شیمیایی برخی از این نواحی - با استفاده از ۶- هیدروکسی دوپامین که منجر به مرگ سلولهای دوپامینرژیک می‌گردد- و یا تخریب الکتریکی ناحیه با عبور جریان مستقیم از آن باعث کاهش ترجیح مکان شرطی شده با مورفین و همینطور خود تجویزی داروهای اپیوئیدی می‌گردد (۱۰،۹).

ترجیح مکان شرطی شده ((CPP روشی شناخته شده و معمول در ارزیابی اثرات مشوق مثبت درمان‌های دارویی و

غیر دارویی می‌باشد. در این روش خواص مشوق اولیه یک درمان به عنوان محرک غیر شرطی ((UCS محسوب می‌شود که برای دفعات متوالی (عموماً ۳ مرتبه و یا بیشتر) با یک مجموعه محرک محیطی - که به خودی خود دارای اثر مشوق نمی‌باشد- همراه می‌شود. این محیط خنثی سپس در طی دفعات همراهی با محرک غیر شرطی خواص مشوق را کسب می‌نماید و از آن پس محرک شرطی (CS) تلقی کی‌گردد. در تماس بعدی با این محیط و در شرایط عدم حضور محرک غیر شرطی، خواص مشوق کسب شده توسط محیط در مراحل قبل منجر به ایجاد و یا افزایش تمایل و در صورتی که محرک غیر شرطی اولیه دارای اثرات مشوق منفی باشد، منجر به پرهیز و انزجار) می‌گردد (۱۱).

اثرات مشوق داروهای متفاوتی با بهره‌گیری از این روش بررسی گردیده است، که از آن جمله می‌توان به بسیاری از داروهای مورد سوء استعمال چون مورفین، هروین، کوکائین، آفتامین، الکل، کانابینوئیدها و ... اشاره کرد. مورفین در آزمایشات متعدد از طریق تجویز سیستمیک و یا درون نواحی مغزی مشخص ایجاد ترجیح مکان شرطی شده نموده است (۱۱) و بعلاوه تداخل داروها و سیستم‌های نور و ترانسیمتری گوناگون با ترجیح مکان شرطی شده با مورفین مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۱۱).

در مطالعات انجام شده نقش تخریب تمامی نواحی مسیر مزوکورتیکولیمبیک و اجزای هر ناحیه در ترجیح مکان شرطی شده با مورفین مورد اتفاق نظر پژوهشگران نبوده و گاه نتایج ضد و نقیض در آزمایشات انجام شده به چشم می‌خورد (۱۱-۱۳)، هم‌چنین نقش نواحی قشری این مسیر کمتر مورد توجه بوده است. در این مطالعه با به کارگیری روش ترجیح مکان شرطی شده، سعی شده تا نقش ناحیه‌ی تکمیتال قدامی، غلاف هسته‌ی اکومبیس، هسته‌ی مرکزی آمیگدال و بخش قاعده‌ای - طرفی آن و قسمت قدامی داخلی قشر پیشانی را در ایجاد اثرات مشوق مثبت مورفین از طریق تخریب الکتریکی این نواحی بررسی نماییم.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این بررسی از موش‌های صحرایی نر با وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم (پیش از عمل جراحی) استفاده شده است. موشها در گروه‌های سه‌تایی و با دسترسی نامحدود به آب و غذا نگهداری شده و هر حیوان تنها یکبار مورد استفاده قرار گرفته است. دمای محیط نگهداری حیوانات ۲۵-۲۰ درجه سانتیگراد بوده و حیوانات ۱۲ ساعت را در روشنایی و ۱۲ ساعت را در تاریکی در طی روز به سر می‌بردند. تمامی آزمایشات در مرحله روشنایی انجام گرفته‌اند.

داروها

در این بررسی از پنتوباریتال (سیگما، انگلستان) جهت انجام بیهوشی عمل جراحی با دوز 50 mg/kg به صورت صفاقی و سولفات مورفین (تماد، ایران) با دوزهای mg/kg ۷/۵-۰/۵ به صورت زیر جلدی استفاده شده است. تمامی تزریقات مورفین با حجم 10 ml/kg انجام گرفته‌اند.

جراحی

موش‌ها با تزریق پنتوباریتال (50 mg/kg ، I.P.) بیهوش شده و در دستگاه استریوتاکسی قرار داده می‌شدند. تخریب دوطرفه نواحی با استفاده از عبور جریان الکتریکی مستقیم ((DC از طریق آند از درون هر ناحیه انجام می‌گرفت. کاتد به صورت بست سوسماری به پوست حیوان متصل می‌گردد. الکترودها از جنس استیل بوده و دارای قطر 0.5 mm بودند که بجز در ناحیه نوک الکتروده توسط عایق پوشیده شده بودند. مراحل جراحی در گروه کنترل ((sham دقیقاً مشابه گروه‌های آزمایش است با این تفاوت که پس از قرار دادن الکتروده در محل جریانی از آن عبور داده نمی‌شد. مشخصات تخریب‌ها از لحاظ خواص جریان و محل آناتومیک ضایعه برحسب فاصله قدامی (+) یا خلفی (-) از برگما به میلی‌متر، فاصله جانبی از برگما به میلی‌متر و فاصله ارز سطح کورتکس برحسب میلی‌متر با استناد به اطلس Watson, Paxinos (۱۴) در جدول ۱

ارائه گردیده است. پس از جراحی به هر موش یک هفته زمان برای بهبودی از عمل جراحی داده می‌شد و سپس آزمایشات آغاز می‌گردید.

دستگاه

برای انجام آزمون ترجیح مکان شرطی شده از جعبه‌های چوبی به ابعاد $30 \times 30 \times 60$ (طول \times عرض \times ارتفاع) استفاده شده است. هر جعبه از طول توسط یک صفحه کشویی به دو مکعب به ابعاد $30 \times 30 \times 30 \text{ cm}$ تقسیم می‌شود. جهت ایجاد مؤثر ترجیح مکانی از محرک‌های بینایی و لامسه متفاوت در دو سمت جعبه استفاده شده است، به این صورت که یک مکعب دارای دیواره‌های سفید و کف نرم و صاف بوده و مکعب دیگر دارای دیواره‌هایی به رنگ سیاه و کف پوشیده شده از کاغذ سنباده می‌باشد.

روش کار

در این بررسی از ترجیح مکان شرطی شده به روش biased استفاده شده است. هر دوره از آزمایش ۹ روز به طول انجامید مراحل انجام کار به ترتیب زیر می‌باشد.

۱- روز اول (مرحله آشنایی): در این مرحله صفحه‌ی کشویی برداشته شده و موش می‌تواند برای مدت ۲۰ دقیقه در دو سمت سفید و سیاه آزادانه گردش کند و با محیط آشنا گردد.

۲- روز دوم (برسی پایه): در این روز نیز صفحه‌ی کشویی برداشته بوده و موش آزادانه ۳۰ دقیقه آزادانه در جعبه گردش می‌کند اما این بار زمان سپری شده در هر قسمت توسط موش با استفاده از کرومومتر ثبت می‌گردد. و آن سمت از جعبه که موش بیش از ۶۰ درصد زمان خود را در آن صرف کند تعیین می‌شود که در مورد این آزمایش طرف سیاه بود. به این ترتیب در تمام مراحل بعدی داروی تحت بررسی در سمت مقابل یعنی طرف سفید تزریق می‌شود.

۳- روزهای سوم تا هشتم (مرحله شرطی سازی): در روزهای سوم و پنجم و هفتم حیوان پس از تزریق زیر جلدی مورفین در آن سمت از جعبه که در روز دوم

کمتز ترجیح داده بود (یعنی سمت سفید \times به مدت ۴۰ دقیقه قرار داده می‌شود و در روزهای چهارم و ششم و هشتم به موش سالیین تزریق شده و در سمت سیاه قرار داده می‌شود. در تمامی روزهای این مرحله صفحه‌ی کشویی بسته بوده و ارتباط بین دو سمت جعبه وجود ندارد.

۴- روز نهم (آزمون نهایی): در این روز مجدداً صفحه کشویی برداشته شده و زمان سپری شده در هر سمت در زمان کل ۲۰ دقیقه ثبت می‌شود. زمان صرف شده در روز دوم از زمان صرف شده توسط حیوان در روز نهم کسر شده و این مقدار تغییر در ترجیح (Change In Preference) خوانده می‌شود که به عنوان شاخص ترجیح یا تنفر مکانی به کار می‌رود.

جدول ۱- مشخصات نواحی ایجاد آسیب الکتریکی در مسیر مزوکورتیکولیمبیک

مختصات محل ایجاد آسیب (mm)			مدت زمان عبور	شدت جریان	محل آسیب
فاصله از سطح کورتکس	فاصله جانبی از برگما	فاصله قدامی خلفی از برگما	جریان (s)	(mA)	
۷/۸	۰/۵	-۲/۵	۲۰	۰/۵	ناحیه نکتال قدامی
۷/۹	۱/۲	+۲/۲	۱۵	۱	غلاف هسته اکومینس
۷/۵	۴/۵	-۲/۴	۲۰	۰/۵	بخش مرکزی آمیگدال
۸/۳	۵/۲	-۲/۸	۲۰	۱	بخش قاعده‌ای طرفی آمیگدال
۳/۸	۰/۸	+۳/۲	۳۰	۱	بخش پره لیمبیک قشر پیش پیشانی

یافته ها

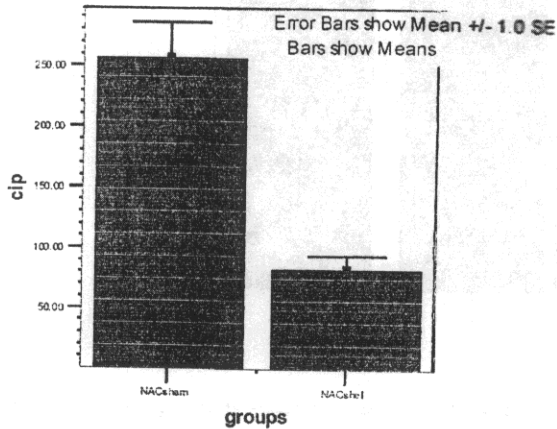
الف) القاء ترجیح مکان شرطی شده توسط سولفات مورفین در موش صحرایی نر: همانطور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود تزریق سولفات مورفین به صورت زیر جلدی و با دوزهای ۷/۵ mg/kg و ۵ و ۲/۵ و ۱ باعث ایجاد ترجیح مکان شرطی شده (cpp) از طریق افزایش معنی‌دار در زمان سپری شده توسط حیوان در سمت دریافت مورفین طی مراحل شرطی سازی (سمت سفید) در مقایسه با سمت دریافت سالیین (سمت سیاه) می‌گردد ($P < 0.002$) مورفین با دوز ۰/۵mg/kg نتوانست ترجیح مکان شرطی شده معنی داری در حیوانات بوجود آورد. با توجه به نتایج حاصل از این بخش دوز ۵mg/kg مورفین به عنوان مؤثرترین دوز انتخاب شده و در آزمایشات بعدی مورد استفاده قرار گرفت.

همچنین از آنجا که ممکن است دارو و یا عمل جراحی بر حرکت حیوان تأثیر بگذارد در روز نهم میزان حرکت حیوان در هر سمت سنجیده می‌شود. پس از پایان آزمایشات به طور اتفاقی از هر گروه موش انتخاب شده و مغز آن جهت بررسی بافت شناسی و تأیید محل ایجاد آسیب خارج می‌گردید در تمامی گروهها محل آسیب ایجاد شده با محل مورد نظر همخوانی داشت.

بررسی آماری

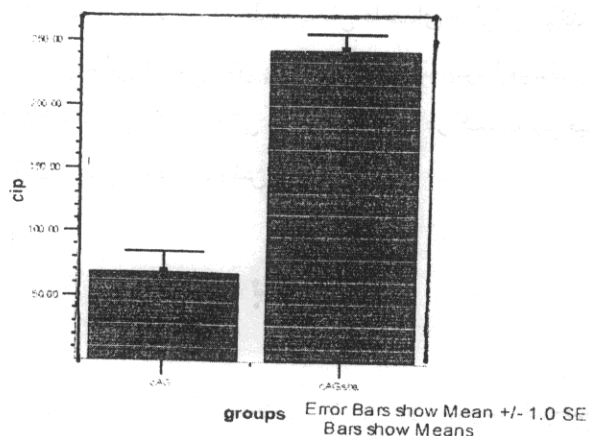
در این آزمون از تغییر در ترجیح (CIP) به عنوان شاخص ارزیابی ترجیح مکانی استفاده شده است. برای ارزیابی آماری از آزمون‌های آنالیز واریانس یک طرفه و مقایسه میانگین به همراه آزمون Student Newman Keuls استفاده گردیده است نتایج به صورت $mean \pm SEM$ ارائه گردیده و P کوچکتر از ۰/۰۵ به عنوان مرز معنی‌دار بودن تفاوت‌ها در نظر گرفته شده است.

همچنین تخریب الکتریکی غلاف هسته‌ی اکومبیس به صورت دو طرفه کاهش معنی‌داری در ترجیح مکان شرطی شده ((CPP ناشی از مورفین در مقایسه با گروه کنترل مربوط به خود ایجاد می‌کند ($P=0/005$) (شکل ۳).

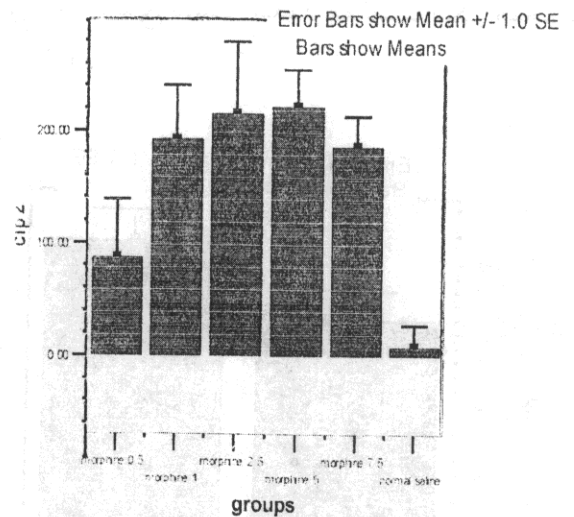


شکل ۳- نقش تخریب دو طرفه غلاف هسته اکومبیس بر کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از دوز مؤثر مورفین. نتایج به صورت $mean \pm SEM$ ارائه گردیده است.

شکل ۴ نشان می‌دهد که کسب ترجیح مکان شرطی شده با مورفین پس از تخریب دو طرفه بخش مرکزی هسته آمیگدال کاهش قابل ملاحظه‌ای در مقایسه با گروه کنترل خود پیدا می‌کند ($P=0/001$). در حالی که تخریب الکتریکی دو طرفه بخش قاعده‌ای- طرفی آمیگدال نتوانست تفاوت معنی‌داری در کسب ترجیح مکان شرطی شده با دوز مورفین در گروه تخریب در قیاس با گروه کنترل ایجاد نماید ($P=0/346$) (شکل ۵).



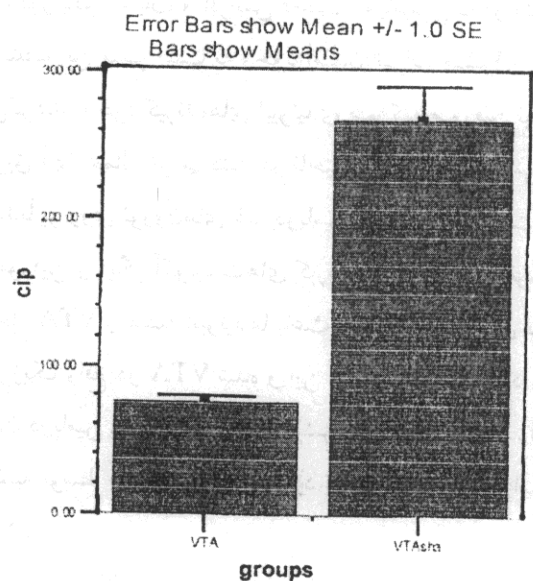
شکل ۴- نقش تخریب دو طرفه بخش مرکزی هسته آمیگدال بر کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از دوز مؤثر مورفین. نتایج به صورت $mean \pm SEM$ ارائه گردیده است.



شکل ۱- نمودار ترجیح مکان شرطی شده با مورفین. داده‌ها به صورت $mean \pm SEM$ ارائه گردیده است.

ب) نقش تخریب الکتریکی دو طرفه ناحیه تگمتال قدامی، غلاف هسته‌ی اکومبیس، بخشهای مرکزی و قاعده‌ای - طرفی آمیگدال و بخش میانی قشر پیش پیشانی کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از سولفات مورفین:

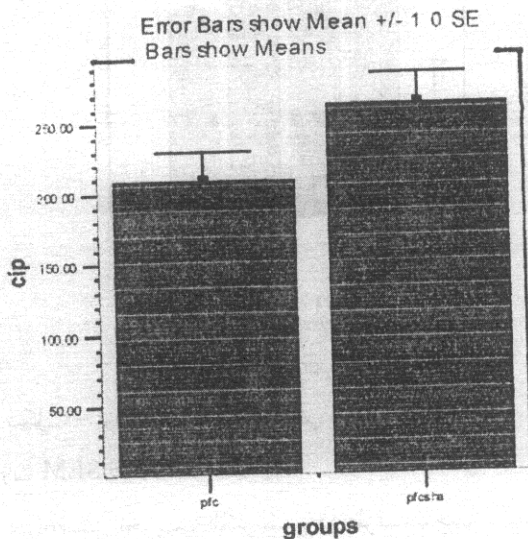
شکلهای ۲-۶ نشان دهنده نتایج حاصل از تخریب نواحی مختلف مسیر مزوکورتیکوکیمبیل در کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از دوز مؤثر مورفین می‌باشد همانگونه که در شکل ۲ پیداست تخریب دوز (5 mg/kg, S.C.) نسبت به گروه کنترل خود می‌گردد ($P=0/001$).



شکل ۲- نقش تخریب دو طرفه ناحیه تگمتال قدامی بر کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از دوز مؤثر مورفین. نتایج به صورت $mean \pm SEM$ ارائه گردیده است.

این نتیجه با نتایج بدست آمده از مطالعات دیگر همخوانی

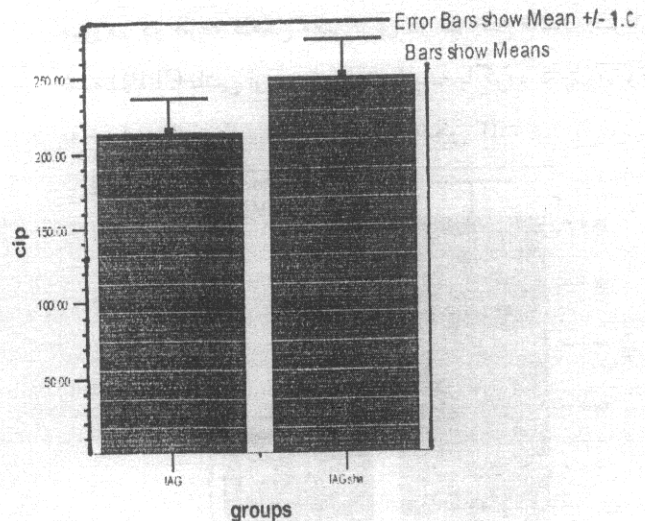
دارد (۱۱).



شکل ۶- نقش تخریب دوطرفه بخش میانی قشر پیشانی (mPFC) در ناحیه پره لیمبیک بر کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از دوز مؤثر مورفین. نتایج به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ارائه گردیده است.

اعتقاد بر این است که مورفین و داروهای اپیوئیدی دیگر با تأثیر بر مسیر اصلی پاداش در مغز، یعنی مسیر مزوکورتیکولیمبیک، و افزایش فعالیت دوپامینرژیک در مناطق مختلف این مسیر سبب به وجود آمدن اثرات مشوق مثبت می‌گردند. وجود گیرنده‌های اپیوئیدی مو که مورفین نیز از طریق آنها اعمال اثر می‌کند در ناحیه‌ی تگمتال قدامی- عمدتاً بر روی نورون‌های غیر دوپامینی- تأیید شده است (۲) و مورفین و دیگر آگونیست‌های گیرنده مو به طور مستقیم به داخل VTA و هسته اپیوئیدها باعث مهار نورون‌های دوپامینرژیک واقع در VTA شده و این مسأله به نوبه خود رها شدن دوپامین به داخل هسته اکومبیس را افزایش می‌دهد. این فرضیه توسط مطالعات زیادی مورد تأیید قرار گرفته است (۲،۱).

در این مطالعه هم‌چنین نشان داده شده است که تخریب الکتریکی دو طرفه ناحیه تگمتال قدامی منجر به کاهش ترجیح مکانی شرطی شده با مورفین می‌گردد. این امر نشان



شکل ۵- نقش تخریب دوطرفه بخش قاعده‌ای- طرفی آمیگدال بر کسب نتایج مکان شرطی شده ناشی از دوز مؤثر مورفین. نتایج به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ارائه گردیده است.

با توجه به شکل ۶ از بین بردن بخش میانی قشر پیشانی (mPFC) در ناحیه پره لیمبیک به صورت دو طرفه در حیوان تغییر قابل ملاحظه و معنی‌داری در کسب ترجیح مکان شرطی شده با دوز ۵ mg/kg مورفین در مقایسه با گروه کنترل مربوطه بوجود نیاورد ($P = 0.145$).

به طور خلاصه، تخریب الکتریکی دو طرفه ناحیه تگمتال قدامی، غلاف هسته‌ی اکومبیس و بخش مرکزی آمیگدال ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین را در مقایسه به گروه‌های کنترل خود به طور قابل ملاحظه کاهش دادند، در حالی که از بین بردن دو طرفه بخش قاعده‌ای- طرفی آمیگدال و بخش میانی قشر پیشانی در ناحیه پره لیمبیک با استفاده از جریان الکتریکی تأثیر معنی‌دار در کسب ترجیح مکان شرطی شده با مورفین نداشت.

بحث

در مطالعه انجام شده، تجویز زیر جلدی مورفین ترجیح مکان شرطی شده معنی‌داری را در موش‌های صحرایی نر به صورت وابسته به دوز نسبت به گروه کنترل به وجود آورد که

آنکه بر CPP بوجود آمده با مورفین و آمفتامین بی‌اثر بوده است (۱۳). یافته‌های مطالعه حاضر در خصوص بخش پره لیمبیک mPFC بر CPP ناشی از مورفین به این ترتیب با نتایج مطالعات قبلی همخوانی دارد. لیکن نشان داده شده است که از میان بردن بخش اینفرالیمبیک mPFC ترجیح مکان شرطی شده با مورفین را به طرز معنی‌داری کاهش می‌دهد بی‌آنکه اثری بر ترجیح مکان شرطی شده ناشی از کوکائین یا آمفتامین داشته باشد (۱۰). در یک بررسی دیگر تخریب mPFC با اسپیراسیون برخلاف نتایج ذکر شده منجر به ایجاد تنفر مکانی شرطی شده ((CPA ناشی از کوکائین شده است (۲۰). همانطور که ملاحظه می‌شود mPFC. بخش‌های گوناگون آن نقش دوگانه‌ای را در قبال داروهای مختلف دارای اثر مشوق مثبت ایفا می‌کنند و هم چنین در بررسی‌های انجام شده گاه نتایج متناقض به چشم می‌خورد.

در پایان با توجه به نتایج این بررسی و مطالعات قبلی می‌توان نتیجه‌گیری کرد که VTA و غلاف هسته اکومبسنس درک اثرات مشوق مثبت مورفین و ایجاد ترجیح مکان شرطی شده با آن نقش اساسی داشته و تخریب این نواحی هم‌چنین بخش مرکزی آمیگدال منجر به از بین رفتن یا کاهش این ترجیح مکانی می‌شود. بعلاوه باید اظهار داشت که تصمیم‌گیری در مورد نقش و سازوکار عمل mPFC و بخش قاعده‌ای- طرفی آمیگدال در درک اثرات مشوق مثبت درمان‌های دارویی یا غیر دارویی نیازمند مطالعات بیشتر و بررسی‌های دقیق‌تر در آینده می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با کمک مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران و کانون اندیشه‌های پویا انجام گرفته است که بدینوسیله از زحمات این عزیزان قدردانی می‌شود.

همچنین از گروه فیزیولوژی دانشگاه تربیت مدرس خصوصاً جناب آقای دکتر فیروز قادری پاکدل در زمینه انجام جراحی‌ها و اجرای طرح و در اختیار قرار دادن امکانات و دکتر هدایت صحرایی از گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... بخاطر راهنمایی‌های ارزنده ایشان در مراحل مختلف انجام طرح تشکر و قدردانی می‌شود.

دهنده نقش اساسی این ناحیه در بوجود آمدن اثرات مشوق مثبت مورفین می‌باشد.

تخریب غلاف هسته اکومبسنس در بررسی حاضر باعث کاهش معنی‌داری در ترجیح مکانی ایجاد شده با مورفین گردید. این یافته با نتایج بدست‌آمده از تخریب شیمیایی این ناحیه با به کار بردن ۶ هیدروکسی دوپامین و هم‌چنین اسید ایبوتنیک، اسید کابیتیک و یا اسید کینولینیک همخوانی دارد (۱۵، ۱۲، ۹). بعلاوه تخریب الکترونیکی NAS در یک آزمایش نتایج مشابهی بر روی ترجیح مکانی شرطی شده با مورفین داشته است (۱۶). تخریب کامل آمیگدال در یک بررسی منجر به از بین رفتن CPP ناشی از کوکائین گردیده است (۱۷). حال آنکه از بین بردن هسته طرفی آمیگدال با وجودیکه CPP ناشی از آمفتامین را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد لیکن بر روی CPP ناشی از مورفین اثری نداشته است (۱۲). از بین بردن بخش قاعده‌ای- طرفی آمیگدال بر روی CPP ایجاد شده با آمفتامین تأثیر قابل ملاحظه‌ای نداشته است با وجودی که تخریب بخش میانی خلفی این هسته تنفر مکانی ایجاد شده توسط نالترکسون را کاهش داده است (۱۹، ۱۸). در مطالعه حاضر نیز تخریب بخش قاعده‌ای- طرفی آمیگدال

نقش معنی‌داری را در کسب ترجیح مکان شرطی شده با مورفین ایفا نمی‌کند. اما از بین بردن الکترونیکی دو طرفه بخش مرکزی آمیگدال به طور قابل ملاحظه‌ای CPP ناشی از مورفین را کاهش داده است. این نتایج علاوه بر تأیید نقش کلیدی هسته مرکزی آمیگدال در درک اثرات مشوق مورفین، تأیید دوباره‌ای بر نقش آمیگدال توسعه یافته به عنوان یک واحد عملکردی می‌باشد. درک مکانیسم عمل و وظیفه‌ی معین سایر نواحی آمیگدال از جمله بخش قاعده‌ای- طرفی بر درک اثرات مشوق دارویی و ارتباط این بخش با بخش مرکزی آمیگدال بررسی‌های بیشتری احتیاج دارد.

تخریب mPFC با استفاده از ۶- هیدروکسی دوپامین در یک بررسی تأثیری بر CPP ناشی از مورفین نداشته است (۹). در مطالعه دیگری تخریب بخش پره لیمبیک mPFC ، CPP ناشی از کوکائین را به طرز معنی‌داری کاهش داده است حال

منابع

1. Johnson SW, North RA. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Physiol (London)* 1992; (450): 445-468.
2. Koob GF. Drugs of abuse, anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *TIPS*; 1992; (13): 177-184.
3. Mathews RT, German DC. Electrophysiological evidence for excitation of rat ventral tegmental area dopamine neurons by morphine. *Neurosci* 1984; (11): 617-625.
4. Kandel ER, et al. (eds). Principles of neural sciences. Fourth edition, McGraw Hill 1994; P. 998-1019.
5. Bozarth MA. Neuroanatomical boundaries of the reward-relevant opiate receptor field in the ventral tegmental area as mapped by the conditioned place preference method in rats. *Brain Res* 1987; (414): 77-84.
6. Devine DP, Wise RA. Self-administration of morphine, DAMGO into the VTA of rats. *J Neurosci* 1994; (14): 1978-1984.
7. Jaeger TV, Van Der Kooy D. Separate neural substrates mediate the motivating and discriminative properties of morphine. *Behav Neurosci* 1996; (110): 181-201.
8. Corrigall WA, Linesman MA. Conditioned place preference produced by intra-hippocampal morphine. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; (30): 787-789.
9. Shippenberg et al. Examination of the neurochemical substrates mediating the motivational effects of opioids: role of the mesolimbic dopamine system and D1 vs. D2 dopamine receptors. *J Pharmacol Exp Ther*; 1993; (265): 53-59.
10. Tzschentke TM, Schmidt WJ. Effects of discrete quinolinic acid lesions of the rat infralimbic medial prefrontal cortex on drug-induced conditioned place preference. *Behv Pharmacol* 1998; (9): 287.
11. Tzschentke TM. Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues. *Prog Neurobiol* 1998; (56): 613-672.
12. Olmstead MC, Franklin KBJ. The development of a conditioned place preference to morphine: effects of lesions of various CNS sites. *Behav Neurosci* 1997; (111): 1313-1323.
13. Tzschentke TM, Schmidt WJ. Discrete quinolinic acid lesions of the rat prelimbic medial prefrontal cortex affect cocaine- and MK-801-, but not morphine and amphetamine-induced reward and psychomotor activation as measured with place preference conditioning paradigm. *Behav Brain Res* 1998.
14. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates, Vol. 2, Academic Press NY 1986.
15. Olmstead MC, Franklin KBJ. Differential effects of ventral striatal lesions on the conditioned place preference induced by morphine or amphetamine. *Neurosci* 1996; (71): 701-708.
16. Kelsey JE, et al. Lesions of the nucleus accumbens in rats reduce opiate reward but do not alter context-specific opiate tolerance. *Behav Neurosci* 1989; (103): 1327-1334.
17. Brown EE, Fibiger HC. Differential effects of the excitotoxic lesions of the amygdale on cocaine-induced conditioned locomotion and conditioned place preference. *Psychopharmacol* 1993; (113): 123-130.
18. Kelsey JE, Arnold SR. Lesions of the dorsomedial amygdale but not the nucleus accumbens reduce the aversiveness of morphine withdrawal in rats. *Behav Neurosci* 1994; (108): 1119-1127.
19. Hiroi N, White NM. The lateral nucleus of amygdale mediates expression of the amphetamine-produced conditioned place preference. *J Neurosci* 1991; (11): 2107-2116.
20. Isaac WL, et al. Prefrontal cortex lesion differentially disrupts cocaine-reinforced conditioned place preference but not conditioned taste aversion. *Behv Neurosci* 1989; (103): 345-355.