

اثر غیرفعال‌سازی موقتی لکوس سرولئوس بر خودتزیقی مورفین و سندرم قطع مورفین در موش سفید صحرائی

دکتر محمدحسین اسماعیلی*، دکتر مهین گنج‌خانی**، دکتر علی‌اوسط ملتی***، شهرام رستاک****

نویسنده‌ی مسئول: قزوین، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، دانشکده‌ی پزشکی esmail66@yahoo.com

دریافت: ۸۵/۹/۱۴ پذیرش: ۸۶/۶/۲۶

چکیده

زمینه و هدف: لکوس سرولئوس مغز نقش مهمی در بروز رفتارها و علایم ترک اعتیاد ایفا می‌نماید. این مطالعه به منظور تعیین اثرات غیرفعال‌سازی موقتی لکوس سرولئوس بر میزان خودتزیقی مورفین و علایم ترک اعتیاد به مورفین در موش انجام شد.

روش بررسی: ۲۴ موش صحرائی نر (۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم) به کمک جراحی استرئوتاکسی به صورت دوطرفه دو کانال راهنما در داخل لکوس سرولئوس و یک کاتتر داخل ورید و داج راست آن‌ها قرار داده شد. حیوانات در ۲ گروه کنترل (سالین) و مورفین مورد ارزیابی قرار گرفتند. گروه مورفین به سه زیرگروه شاهد، جراحی و لکوس سرولئوس غیرفعال - ۵ دقیقه قبل از آزمون به کمک لیدوکائین ۲ درصد لکوس سرولئوس آن‌ها غیرفعال می‌شد - تقسیم شدند. به حیوانات هر روز به مدت دو ساعت تا ده روز اجازه داده می‌شد، با فشار دادن به پدال فعال به خود مورفین یا سالین تزریق کنند. تعداد پدال‌های فشار داده شده ثبت و ارزیابی شد. در پایان نالوکسان به تمام گروه‌ها تزریق و علایم ترک اعتیاد برای مدت ۳۰ دقیقه مطالعه شد.

یافته‌ها: غیرفعال‌کردن موقتی هسته‌ی لکوس سرولئوس از وابستگی و تحمل به مورفین و بروز بسیاری از علایم سندرم ترک اعتیاد مورفین جلوگیری کرد.

نتیجه‌گیری: غیرفعال‌کردن موقتی هسته‌ی لکوس سرولئوس از وابستگی و تحمل به مورفین و از بروز بسیاری از علایم سندرم ترک اعتیاد به مورفین جلوگیری می‌کند.

واژگان کلیدی: لکوس سرولئوس، مورفین، سندرم ترک اعتیاد، موش صحرائی

مقدمه

مخچه و نخاع می‌رسد. مطالعات اتورادیوگرافی نشان داده است که LC دارای تراکم شدید و وسیعی از گیرنده‌های اویپویدی به ویژه μ و K است (۳-۱). مطالعات الکتروفیزیولوژی، بیوشیمیایی، رفتاری متعددی نشان

لکوس سرولئوس یکی از مهم‌ترین هسته‌های مغز است که در وابستگی و بروز علایم ترک اعتیاد نقش مهمی دارد. پروژکشن‌های لکوس سرولئوس (Locus Coeruleus [LC]) به مناطق وسیعی از مغز از جمله به کورتکس، هیپوکامپ،

*دکترای تخصصی فیزیولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان
***کارشناس ارشد هوشبری، مربی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

*دکترای تخصصی فیزیولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی قزوین
***دکترای تخصصی بیوشیمی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۳- آنتاگونیست‌های غیراختصاصی گلوتامات بعد از تزریق داخل بطنی یا مستقیم به درون LC باعث کاهش فعالیت نرون‌های LC در موقع بروز سندرم ترک اعتیاد می‌شوند (۱۲-۱۴). برای بررسی بیشتر نقش گلوتامات درون هسته‌ی LC در زمان ترک اعتیاد به دو گروه از موش‌های معتاد نالوکسان و گلوتامات درون LC تزریق گردید. در هر دو گروه علائم و رفتارهای ترک اعتیاد بروز کرد ولی این دو دارو در موش‌های گروه کنترل نتوانست این علائم را به وجود آورد (۱۳). برعکس تزریق محیطی یا مرکزی اسید کینورینک (آنتاگونیست غیراختصاصی گلوتامات) بسیاری از علائم ترک اعتیاد (اما نه همه‌ی آنها) را کاهش داد (۱۲).

با توجه به مطالب ارایه شده مشخص می‌شود که LC در فرآیند بروز علائم ترک اعتیاد نقش مهمی برعهده دارد و سیستم گلوتامینرژیک و دوپامینرژیک مغز در هر سه فرآیند وابستگی، تحمل و ترک اعتیاد به مورفین نقش مهمی دارند. پرسشی که مطرح می‌شود این است که آیا هسته‌ی LC فقط در بروز علائم ترک اعتیاد نقش دارد یا می‌تواند در فرآیند وابستگی و تحمل به مورفین نیز نقش داشته باشد؟ برای پاسخ به این پرسش از روش خودتزیقی به منظور بررسی دخالت احتمالی این هسته در فرآیند تمایل روانی به مورفین استفاده کردیم. آنچه تا کنون در این مورد بررسی شده است، ارتباط بین این هسته و بروز علائم ترک اعتیاد بوده است و هنوز تحقیقی درباره ارتباط این هسته و فرآیند وابستگی و تحمل صورت نگرفته و هدف مطالعه‌ی اخیر بررسی این ارتباط می‌باشد.

روش بررسی

این مطالعه‌ی تجربی در سال ۸۲ تا ۸۳ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. برای ارزیابی میزان تمایل به

می‌دهد که نرون‌های نورادرژیک LC نقش مهمی در وابستگی و بروز سندرم ترک اعتیاد بازی می‌کنند (۳-۱). به طوری که گزارش شده در موش‌های معتاد بعد از تزریق نالوکسان هم‌زمان با بروز رفتارهای ترک اعتیاد فعالیت الکتریکی نرون‌های نورادرژیک LC نیز افزایش شدید می‌یابد (۴-۶). تزریق مستقیم کلونیدین (آگونیست گیرنده‌ی آلفا-۲) به درون LC می‌تواند فعالیت الکتریکی نرون‌های LC را در زمان ترک اعتیاد کاهش دهد و بروز رفتارهای ترک اعتیاد را به حداقل برساند (۷، ۸) به همین دلیل از این دارو برای درمان معتادان در کلینیک استفاده وسیعی می‌شود. افزایش فعالیت نرون‌های هسته‌ی LC به دلایل زیر نقش مهمی در سندرم ترک اعتیاد بازی می‌کنند:

۱- این افزایش فعالیت هم‌زمان با بروز رفتارهای سندرم ترک اعتیاد است (۹).

۲- تزریق سیستمیک یا موضعی کلونیدین به درون LC باعث خاموش شدن فعالیت آن می‌شود و هم‌زمان بسیاری از رفتارهای سندرم ترک اعتیاد خاموش می‌شود (۷، ۸).

۳- تخریب LC بسیاری از علائم سندرم ترک اعتیاد را از بین می‌برد (۱۰).

۴- حساس‌ترین نقطه‌ی مغز به تزریق موضعی نالوکسان برای ایجاد سندرم ترک اعتیاد LC می‌باشد (۱۱).

شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد آوران‌های گلوتامینرژیک تحریکی به LC نقش مهمی در فعال کردن نرون‌های نورادرژیک این هسته بازی می‌کنند که مهم‌ترین این شواهد عبارتند از:

۱- بعد از تزریق نالوکسان به حیوان معتاد غلظت اسیدگلوتامیک هسته‌ی LC به شدت افزایش یافته و رفتارهای ترک اعتیاد بروز می‌کند (۹، ۴).

۲- تزریق گلوتامات و آگونیست‌های آن به درون LC در حیوان معتاد دقیقاً مشابه تزریق نالوکسان به حیوان باعث بروز رفتارهای ترک اعتیاد در حیوان می‌شود (۶، ۹).

فعال نه تنها یک تکه غذا به عنوان پاداش در اختیار حیوان قرار می‌گرفت بلکه هم‌زمان با آن یک لامپ قرمز روشن شده و سبب تسریع در روند یادگیری می‌گردید و هم‌زمان یک پمپ پرستالتیک نیز به کار افتاده و مقدار ۰/۱ میلی‌لیتر محلول مورفین کلرید (یا نرمال‌سالین برای گروه شاهد) با غلظت ۵ میلی‌گرم به ازای هر میلی‌لیتر در طول مدت ۱۰ ثانیه به داخل کانول گردنی حیوان تزریق می‌گردید ولی با فشار دادن پدال غیرفعال حیوان هیچ پاداشی دریافت نمی‌کرد. طول دوره‌ی گرسنگی برای مراحل بعدی به تدریج کاهش می‌یافت تا این‌که در روز پنجم عامل گرسنگی کاملاً حذف می‌شد. در تمام مدت آزمایش تعداد دفعات فشار دادن اهرم (پدال فعال و غیرفعال) (Lever Pressing) به وسیله‌ی کامپیوتر ثبت می‌گردید. گروه‌های مورد آزمایش (n=۶، چهار گروه شش‌تایی) به قرار زیر بودند:

۱- گروه کنترل که پس از کانول‌گذاری با فشاردادن پدال به جای مورفین کلرید، نرمال‌سالین دریافت می‌کرد.
 ۲- گروه معتاد که پس از کانول‌گذاری با فشاردادن به پدال مورفین کلرید را دریافت می‌کرد. این گروه خود به سه زیرگروه به شرح زیر تقسیم شدند:

گروه شاهد که فقط مورفین دریافت می‌کردند، گروه جراحی شده که علاوه بر دریافت مورفین، عمل جراحی استرئوتاکسی و قراردادن کانول راهنما در آن‌ها انجام می‌شد و گروه لکوس سرولئوس غیرفعال که ضمن دریافت مورفین و انجام عمل جراحی استرئوتاکسی و قراردادن کانول راهنما، LC آن‌ها نیز غیرفعال می‌شد. به این ترتیب که هم‌زمان با طی دوره‌ی ایجاد اعتیاد، ۵ دقیقه قبل از قرارگرفتن در اتاقک دریافت مورفین، ۱ میکرولیتر محلول لیدوکائین ۲ درصد به صورت دوطرفه (به منظور غیرفعال کردن موقتی LC) به درون LC تزریق می‌شد. در گروه Sham operated کانول‌گذاری صورت می‌گرفت ولی ماده‌ای تزریق نمی‌شد. این آزمایش در طول یک دوره‌ی ۱۰ روزه انجام گردید و هر

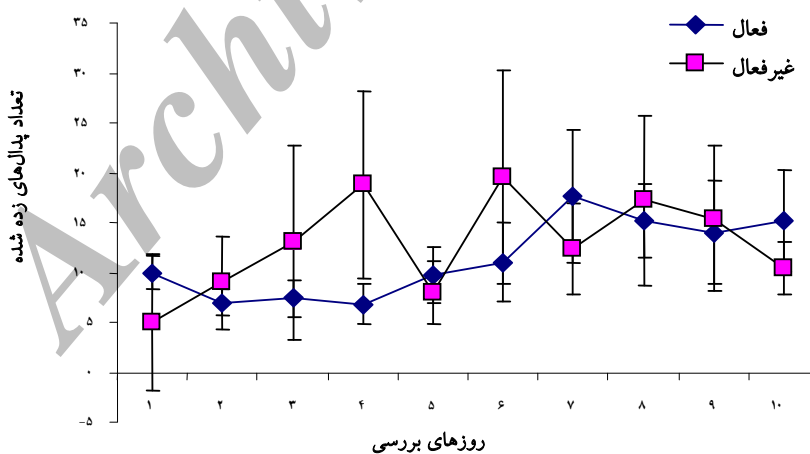
مورفین از روش خودتزریقی در یک دوره‌ی ۱۰ روزه استفاده شد (۱۵). قبل از شروع آزمایش تمامی حیوانات با استفاده از کتامین (۱۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) به صورت تزریق داخل صفاقی بیهوش، شکاف کوچکی در ناحیه‌ی گردن ایجاد شد و بعد از آشکار شدن ورید وداجی سمت راست، با ایجاد شکاف کوچکی در ورید، انتهای باریک کانول لاستیکی (با قطر ۲ میلی‌متر) در جهت قلب وارد ورید شد و توسط گره‌ای از نخ سیلک در ورید ثابت گردید، بقیه‌ی کانول از زیر پوست گردن عبور داده و از پشت سر حیوان خارج شد. سپس جهت گذاشتن کانول راهنما داخل هسته‌ی LC حیوان به دستگاه استرئوتاکس (Stoelting، ساخت آمریکا) انتقال‌یافته و با استفاده از اطلس (Paxinos) $L = \pm 1/2$, $AP = -9/68$ مشخصات هسته‌ی LC را پیدا و به کمک دریل دندان‌پزشکی یک سوراخ در جمجمه حیوان ایجاد و سپس سرسوزن شماره‌ی ۲۳ به عنوان کانول راهنما به درون هسته‌ی LC با مشخصات $DV = -7/2$ از سطح جمجمه وارد گردید (۱۶). سپس کانول و سطح جمجمه و پیچ‌ها به وسیله‌ی اکریل و سیمان دندان‌پزشکی به جمجمه فیکس گردید. جهت جلوگیری از عفونت احتمالی به تمامی حیوانات جنتامایسین و سفازولین به ترتیب به میزان ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت عضلانی تزریق و پس از به هوش آمدن به قفس‌های انفرادی منتقل گردیدند. بعد از کانول‌گذاری و طی دوره‌ی بهبودی (۵ روز) موش‌ها به مدت ۲۴ ساعت گرسنه نگه‌داشته شده و سپس به مدت ۲ ساعت در روز در اتاقک خودتزریقی قرار داده می‌شدند. در دو طرف اتاقک دو اهرم (پدال فعال و غیرفعال) ۲ سانتی‌متر بالاتر از کف تعبیه شده بود. حیوانات ابتدا آموزش داده شدند که هرگاه اهرم فعال را فشار دهند به عنوان پاداش یک تکه غذا به وزن تقریبی ۴۵ میلی‌گرم دریافت کنند. با فشار دادن روی پدال

معنی داری با هم ندارند (نمودار ۱). تعداد فشار دادن پدال فعال در گروه مورفین بسیار بیشتر از تعداد فشار دادن پدال غیرفعال و اختلاف بین آن‌ها در تمام ۱۰ روز معنی دار می‌باشد (نمودار ۲). اگرچه در روزهای اول تعداد پدال‌های فعال و غیرفعال زده شده در گروه LC غیرفعال اختلاف معنی داری نشان ندادند ولی به تدریج با نزدیک شدن به روزهای آخر مطالعه اختلاف این دو معنی دار شد (نمودار ۳). مقایسه‌ی تعداد فشاردادن پدال‌های فعال در بین دو گروه کنترل و مورفین نشان داد تعداد فشاردادن پدال فعال در گروه مورفین بسیار بیشتر از گروه کنترل و اختلاف این دو معنی دار بود (نمودار ۴) و نیز تعداد فشاردادن پدال‌های فعال در گروه مورفین بسیار بیشتر از گروه LC غیرفعال و اختلاف این دو نیز معنی دار بود (نمودار ۵). از نظر تعداد فشاردادن پدال فعال در بین گروه LC غیرفعال و گروه کنترل اختلاف معنی داری مشاهده نشد ولی بین این دو گروه و گروه مورفین در تمام ۱۰ روز آموزش اختلاف معنی دار بود (نمودار ۶).

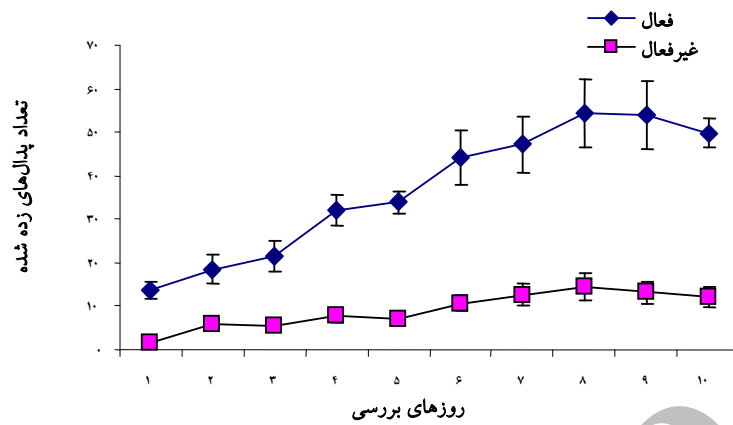
حیوان هر روز ۲ ساعت در محفظه‌ی خودتزریقی قرار داده می‌شد. در پایان ۱۰ روز به تمام گروه‌ها نالوکسان (۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت زیرجلدی) تزریق و میزان بروز علائم ترک اعتیاد به مورفین به مدت ۳۰ دقیقه در آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت (۱۷، ۱۵). جهت آنالیز داده‌ها از T-Test و ANOVA repeated measure برای مقایسه‌ی تعداد پدال‌های فعال و غیرفعال زده شده استفاده شد. همین‌طور برای مقایسه‌ی تعداد علائم بروز داده شده در بین گروه‌ها و درون گروه‌ها از تست فیشر (برای علائم کیفی) و Mann-Whitney U-test (برای علائم کمی) استفاده شد.

یافته‌ها

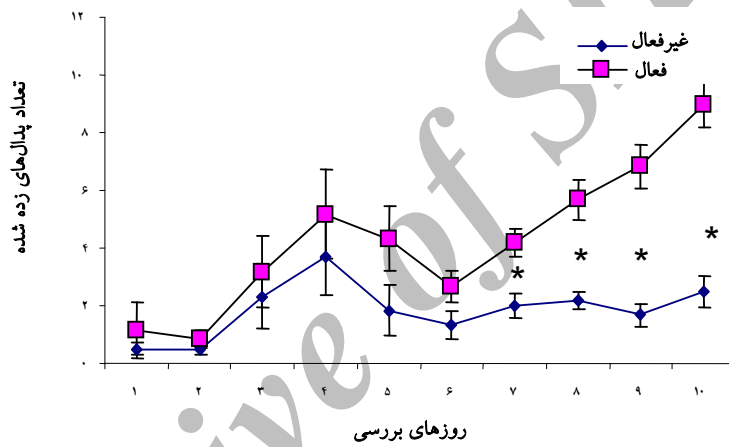
مقایسه‌ی تعداد پدال‌های فعال و غیرفعال زده شده در سه گروه کنترل و مورفین و LC غیرفعال نشان داد که تعداد پدال‌های فعال و غیرفعال زده شده در گروه کنترل اختلاف



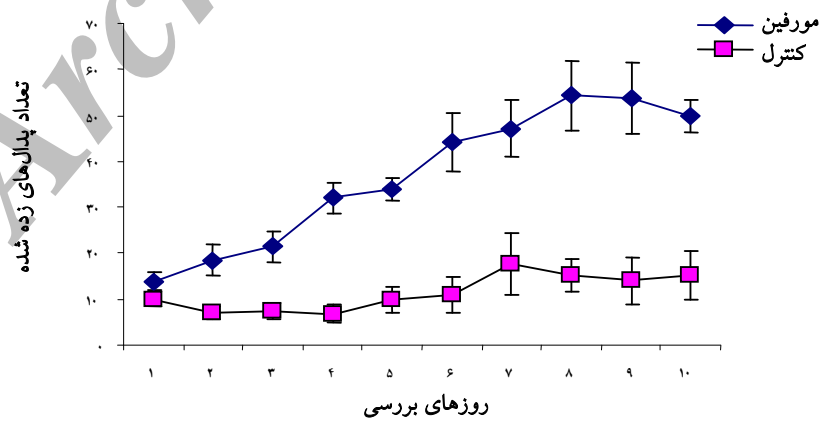
نمودار ۱: مقایسه‌ی تعداد پدال‌های فعال و غیرفعال زده شده در گروه کنترل (سالین)



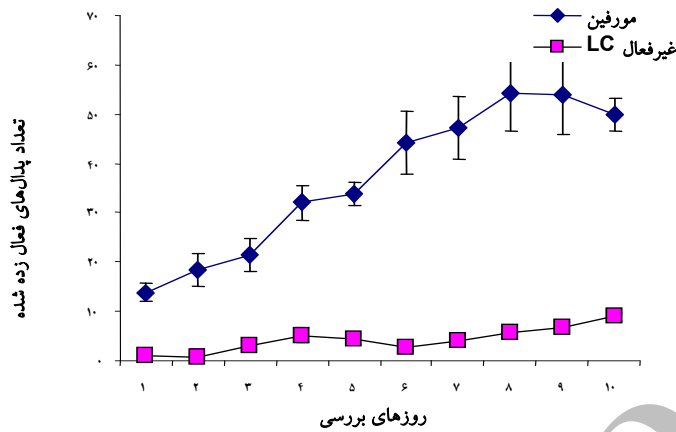
نمودار ۲: مقایسه‌ی تعداد پدال‌های فعال و غیرفعال زده شده در گروه مورفین



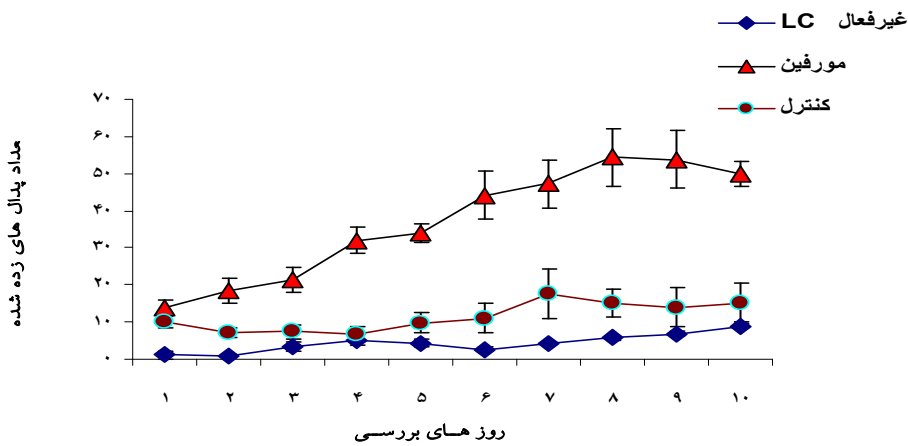
نمودار ۳: مقایسه‌ی تعداد پدال‌های فعال و غیرفعال زده شده در گروه لکوس سرولتوس غیرفعال



نمودار ۴: مقایسه‌ی تعداد پدال‌های فعال زده شده در گروه مورفین و کنترل



نمودار ۵: مقایسه‌ی تعداد پدال‌های فعال زده شده در گروه مورفین و لکوس سرولئوس غیرفعال



نمودار ۶: مقایسه‌ی تعداد پدال‌های فعال زده شده در گروه کنترل، مورفین و لکوس سرولئوس غیرفعال

حیوان نسبت به مورفین می‌شود در نتیجه حیوان تعداد کم‌تری پدال فعال برای به دست آوردن مورفین فشار داده و همین امر باعث اختلاف معنی‌دار این گروه با گروه مورفین شده است. نتایج مرحله‌ی دوم (بررسی علائم ترک اعتیاد) نشان داد که گروه شاهد (گروه کنترل که فقط محلول سالین دریافت کرده بودند) هیچ‌گونه علامت ترک اعتیادی را از خود نشان ندادند. گروه موش‌های معتاد علائم ترک اعتیاد را به شرح زیر از خود نشان دادند: پریدن، بالا رفتن، روی دو پا ایستادن، اسهال، لرزش، که در تمام موارد تست فیشر اختلاف

مقایسه‌ی تعداد فشاردادن پدال‌های غیرفعال در بین سه گروه کنترل و مورفین و گروه LC غیرفعال اختلاف معنی‌داری نشان نداد. لازم به یادآوری است که چون بین گروه Sham operated و گروه مورفین از نظر تعداد پدال‌های فعال و غیرفعال زده شده اختلاف معنی‌داری وجود نداشت به عبارت دیگر عمل جراحی به منظور کانول‌گذاری درون LC اثری بر میزان خودتزریقی مورفین نداشت، به این دلیل گروه LC غیرفعال را فقط با گروه مورفین مقایسه کردیم. در کل نتایج نشان می‌دهد که غیرفعال کردن LC باعث کاهش تمایل

وابستگی و تحمل پیش می‌آید می‌بینیم روز به روز دفعات فشاردادن پدال فعال بیشتر و بیشتر شده و در روزهای آخر تقریباً به یک حالت کفه رسیده است. در ارتباط با گروه LC غیرفعال نیز اگرچه در روزهای اول تعداد پدال‌های فعال و غیرفعال زده شد اختلاف معنی‌داری نشان نمی‌دهند ولی به تدریج با نزدیک شدن به روزهای آخر مطالعه اختلاف این دو معنی‌دار شده است. این نتیجه نشان می‌دهد که غیرفعال کردن LC توانسته است تا حدود زیادی تکامل روند وابستگی و تحمل به مورفین را عقب بیندازد و از اعتیاد به مورفین تا حدود زیادی جلوگیری کند ولی نتوانسته است به طور کامل روند وابستگی و تحمل و اعتیاد به مورفین را مهار کند به همین علت در پنج روز آخر روند دفعات فشاردادن پدال فعال شکل صعودی به خود گرفته و از منحنی مربوط به پدال غیرفعال فاصله گرفته و اختلاف این دو معنی‌دار شده است. همین‌طور مقایسه‌ی تعداد فشار دادن پدال‌های فعال در بین دو گروه مورفین و LC غیرفعال نشان داد تعداد فشاردادن پدال فعال در گروه مورفین بسیار بیشتر از گروه LC غیرفعال و اختلاف این دو معنی‌دار بود. معنی آن این است که دریافت مورفین برای گروه مورفین یک عامل مشوق بوده و باعث تکامل سریع روند وابستگی و تحمل به مورفین شده است ولی غیرفعال کردن LC توانسته است تا حدود زیادی تکامل روند وابستگی و تحمل به مورفین را عقب بیندازد و از اعتیاد به مورفین تا حدود زیادی جلوگیری کند. گروه مورفین در مقایسه با گروه LC غیرفعال پدال فعال بیشتری فشار داده‌اند. همین‌طور نتایج مطالعه‌ی حاضر ما نشان داد که غیرفعال کردن موقتی لکوس سرولئوس به وسیله‌ی لیدوکائین باعث کاهش شدید علائم ترک اعتیاد شد به طوری که تزریق نالوکسان در پایان روز دهم آزمون هیچ‌کدام از علائم ترک اعتیاد را در این گروه ایجاد نکرد که می‌تواند به دلایل احتمالی زیر باشد:

۱- غیرفعال کردن موقتی لکوس سرولئوس از وابستگی و

معنی‌داری را نشان داد. همین‌طور نتایج نشان داد که غیرفعال کردن LC به کمک محلول لیدوکائین ۲ درصد به صورت روزانه در دوران خودتزیقی از بروز علائم ترک اعتیاد جلوگیری کرد و موش‌های این گروه بعد از تزریق نالوکسان در پایان روز دهم بر خلاف گروه مورفین هیچ‌کدام از علائم ترک اعتیاد به مورفین را از خود نشان ندادند (جدول ۱).

جدول ۱: مقایسه‌ی علائم کمی ترک اعتیاد (تعداد دفعات پریدن و بالا رفتن و روی دوپا ایستادن در سه گروه کنترل، مورفین و لکوس سرولئوس غیرفعال) ANOVA یک طرفه و آزمون تعقیبی دانت) اختلاف بین گروه مورفین و دو گروه کنترل و لکوس سرولئوس غیرفعال، معنی‌دار بود ($P < 0.001$) *

علائم کمی ترک اعتیاد	گروه کنترل	گروه مورفین	گروه LC غیر فعال
تعداد دفعات روی دوپا ایستادن	۰*	۱۷±۰/۵	۰*
تعداد دفعات بالا رفتن	۰*	۲۲±۱/۴	۰*
تعداد دفعات پریدن	۰*	۳۵±۱/۵	۰*

بحث

تعداد فشاردادن پدال فعال در گروه مورفین برخلاف گروه کنترل بسیار بیشتر از تعداد فشاردادن پدال غیرفعال و اختلاف بین آن‌ها معنی‌دار بود. معنی آن این است که دریافت مورفین برای گروه مورفین یک عامل مشوق بوده ولی دریافت سالین در گروه کنترل به صورت یک عامل مشوق عمل نکرده است. از آنجایی که با فشاردادن پدال فعال مورفین (به عنوان عامل مشوق) دریافت می‌کند در صورتی که با فشاردادن پدال غیرفعال هیچ پاداشی دریافت نمی‌کند به همین دلیل پدال فعال را بیشتر از پدال غیرفعال فشار داده است. از آنجایی که به دنبال مصرف مورفین موضوع تشویق و

آنتاگونیست‌های NMDA می‌توانند تحمل و وابستگی فیزیکی نسبت به مورفین را از بین ببرند و یا کاهش دهد هم‌خوانی دارد (۲۱-۱۸). لازم به یادآوری است که پروژکشن‌های گلوتامینرژیک Pgi به LC را مسؤول اصلی بروز سندرم ترک اعتیاد می‌دانند. همین‌طور نتایج ما با نتایج محققینی که نشان داده‌اند تزریق آنتاگونیست‌های دوپامینی به درون لکوس سرولئوس میزان بروز علائم ترک اعتیاد را کاهش دهد هم‌خوانی دارد (۲۲). همین‌طور نتایج ما با نتایج محققینی که نشان داده‌اند LC تنها در بروز علائم ترک اعتیاد دخالت دارد مغایرت دارد (۲۵-۲۲، ۱۵، ۹، ۵، ۴) ولی با نتایج محققینی که نشان داده‌اند که LC نه تنها در بروز رفتارهای ترک اعتیاد بلکه در پدیده‌ی وابستگی و تحمل به مورفین نیز می‌تواند نقش داشته باشد هم‌خوانی دارد (۲۶، ۱۹، ۱۸، ۱۳).

نتیجه‌گیری

غیرفعال‌کردن موقتی هسته‌ی لکوس سرولئوس از وابستگی و تحمل به مورفین و از بروز بسیاری از علائم ترک اعتیاد به مورفین جلوگیری می‌کند.

تحمل به مورفین جلوگیری کرده است، در نتیجه حیوان در طول این دوره‌ی ده روزه‌ی آزمون نتوانسته است کاملاً معتاد شود و تزریق نالوکسان در پایان روز دهم به این گروه نمی‌تواند باعث بروز علائم ترک اعتیاد مشابه گروه مورفین شود. ۲- غیرفعال کردن موقتی لکوس سرولئوس از طریق غیرفعال کردن نورون‌های گلوتامینرژیک و نورادرژیک این هسته که در بروز سندرم ترک اعتیاد نقش مهمی بر عهده دارند مانع از بروز این علائم شده است (۱۹، ۱۸). نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که نه تنها LC در بروز علائم ترک اعتیاد دخالت دارد بلکه می‌تواند در تکامل روند وابستگی و تحمل به مورفین نیز نقش داشته باشد زیرا با غیرفعال کردن آن اولاً تعداد دفعات فشاردادن پدال فعال کم شد، ثانیاً تعداد دفعات فشاردادن پدال فعال در این گروه در مقایسه با گروه مورفین خیلی کم‌تر و اختلاف این دو معنی‌دار بود، ثالثاً این گروه هیچ‌کدام از علائم ترک اعتیاد را نشان نداد. بنابراین به نظر می‌رسد که لکوس سرولئوس نه تنها در بروز علائم ترک اعتیاد دخالت دارد بلکه در القای وابستگی و تحمل به مورفین نیز مشارکت دارد. از این نظر نتایج ما با نتایج محققینی که نشان داده‌اند استفاده‌ی هم‌زمان از مورفین و

منابع

- 1- Jones BE, Moore RY. Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. Autoradiographic study. *Brain Res.* 1977; 127: 23-53.
- 2- Pert CB. Autoradiographic localization of the opiate receptor in rat brain. *Life Sci.* 1975; 16: 849-52.
- 3- Nygren LG, Olson L. A new major projection from locus coeruleus: the main source of noradrenergic nerve terminals in the ventral and dorsal columns of the spinal cord. *Brain Res.* 1977; 132: 85-93.
- 4- Aghajanian GK, Kogan JH, Moghaddam B. Opiate withdrawal increases glutamate and aspartate efflux in the locus coeruleus: An *in vivo* microdialysis study. *Brain Res.* 1994; 636: 126-30.
- 5- Rasmussen K, Aghajanian GK. Withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons in opiate-dependent rats: attenuation by lesions of the nucleus paragigian- tocellularis. *Brain Res.* 1989; 505: 346-50.

- 6- Rasmussen K, Kendrick WT, Kogan JH, Aghajanian GK. A selective AMPA antagonist, LY293558, suppresses morphine withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons and behavioral signs of morphine withdrawal. *Neuropsychopharmacology*. 1996; 15: 497-505.
- 7- Gold MS. Clonidine blocks acute opiate-withdrawal symptoms. *Lancet*. 1978; 2: 599-602.
- 8- Taylor JR. Clonidine infusion in to the locus coeruleus attenuates behavioral and neurochemical changes associated with naloxone-precipitated withdrawal. *Psychopharmacology*. 1988; 96: 121-34.
- 9- Rasmussen K, Beitner-Johnson DB, Krystal JH, Aghajanian GK. Opiate withdrawal and the rat locus coeruleus: Behavioral, electrophysiological and biochemical correlates. *J Neurosci*. 1990; 10: 2308-17.
- 10- Maldonado M, Koob GF. Destruction of the locus coeruleus decreases physical signs of opiate withdrawal. *Brain Res*. 1993; 605: 128-38.
- 11- Maldonado R, Stinus L, Golv LH, Koob GF. Role of different brain structures in the expression of the physical morphine withdrawal Syndrome. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992; 261: 669-77.
- 12- Rasmussen K, Krystal JH, Aghajanian GK. Excitatory aminoacids and morphine withdrawal: Differential effects of central and peripheral Kynurenic acid administration. *Psychopharmacology*. 1991; 105: 508-12.
- 13- Rasmussen K. The mGLUR5 receptor antagonists MPEP and MTEP attenuate behavioural signs of morphine withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons in rats. *Neuropharmacology*. 2005; 48(2): 173-80.
- 14- Rasmussen K. The role of the locus coeruleus and NMDA and AMPA receptors in opiate withdrawal. *Neuropsychopharmacology*. 1995; 13(4): 295-300.
- 15- Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 2nd ed. Academic press, Orlando 1986.
- 16- Badavy AA. production of tolerance and physical dependence in the rat by simple administration of morphine in drinking water. *Br J Pharmacol*. 1982; 75: 485-91.
- 17- Aghajanian GK. Tolerance of Locus coeruleus neurones to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine. *Nature*. 1978; 276: 147-8.
- 18- Zhu H, Rockhold RW. The role of glutamate in physical dependence on opioids. *Jpn J Pharmacol*. 1998; 76: 1-14.
- 19- Gonzalez P. Decrease of tolerance to and physical dependence on morphine by glutamate receptor antagonist. *Eur J Pharmacol*. 1997; 332: 257-62.
- 20- Wiesenfeld- Hallin Z. Combined opioid NMDA antagonist therapies. what adventates to they offer for control of pain syndromes? *Drugs*. 1998; 55(1): 1-4.

- 21- Valentino RJ, Wehby RG. Locus coeruleus discharge characteristics of morphine-dependent rat: effects of naltrexone. *Brain Res.* 1989; 488: 126-34.
- 22- Rasmussen K, vandergriff J. The selective iGLUR1-4 (AMPA) antagonist LY 300168 attenuates morphine-withdrawal -induced activation of locus coeruleus neurons and behavioural signs of morphine withdrawal. *Neuropharmacology.* 2003; 44(1): 88-92.
- 23- Zhu H, Zhou W. Excitatory aminoacids receptors are involved in morphine induced synchronous oscillatory discharges in the locus coeruleus of rats. *Eur J Pharmacol.* 2005; 528(1-3): 73-8.
- 24- Dizgah IM, Karimian SM, Zarrindast MR, Sohanaki H. Attenuation of morphine withdrawal signs by D1 receptor agonist in the locus coeruleus of rats. *Neuroreport.* 2005; 16(15): 1683-6.
- 25- Robert DCS. Drug self administration neuro methods. *Human press inc.* 1992; 13(1): 349-59.
- 26- Rasmussen K. The mGLUR2/3 receptor antagonist LY 341495 exacerbates behavioural signs of morphine withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons. *Neuropharmacology.* 2004; 46(5): 620-8.

Archive of SID

The Effect of Reversible Locus Coeruleus (LC) on I.V Self-Administration of Morphine and Morphine Withdrawal Syndrome(MWS) Signs in Rats

Esmaeili MH, Ganjkhani M, Melati A, Rastak S

Corresponding Author's Address: School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

Email: esmail66@yahoo.com

Background and Objective: *Locus coeruleus* (LC) has been hypothesized to play an important role in a variety of behaviors and opiate withdrawal. This study was designed to determine the effects of reversible inactivation of LC on self-administration of morphine and morphine- withdrawal syndrome signs (MWS).

Materials and Methods: 24 male rats (250-300gr) were surgically implanted bilaterally with cannula in LC then implanted with catheters in the right jugular vein. The rats were tested in 2 groups: Control(saline) and morphine. Morphine group was divided into 3 subgroups: control, sham-operated and LC-inactivated group where they received 1^μL 2% Lidocaine 5 minutes prior to testing. Animals were allowed to self-administer morphine (1mg/infusion) during 10 consecutive days for 2 hours. The number of lever pressing was recorded. At the end of the training day all groups received naloxone (2mg/kg I.P) and MWS were studied for 30 minutes.

Results: LC inactivation prevents the development of tolerance and dependence on morphine and greatly attenuates morphine-withdrawal syndrome.

Conclusion: LC inactivation not only attenuates morphine withdrawal syndrome but also prevents morphine tolerance and dependence in rats.

Keywords: *Morphine-withdrawal syndrome, Locus coeruleus, Self-administration, Rat*