

اثر غیرفعال سازی موقتی لکوس سرولئوس بر خودتزیقی مورفین و سندرم قطع مورفین در موش سفید صحرایی

دکتر محمدحسین اسماعیلی*، دکتر مهین گنج خانی**، دکتر علی اوسط ملتی***، شهرام رستاک****

نویسنده مسئول: قزوین، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، دانشکده پزشکی email66@yahoo.com

دریافت: 14/9/85 پذیرش: 26/6/86

چکیده

زمینه و هدف: لکوس سرولئوس مغز نقش مهمی در بروز رفتارها و علائم ترک اعتیاد ایفا می نماید. این مطالعه به منظور تعیین اثرات غیرفعال سازی موقتی لکوس سرولئوس بر میزان خودتزیقی مورفین و علائم ترک اعتیاد به مورفین در موش انجام شد.

روش بررسی: 24 موش صحرایی نر (250 تا 300 گرم) به کمک جراحی استرئوتاکسی به صورت دوطرفه دو کانال راهنما در داخل لکوس سرولئوس و یک کاتتر داخل ورید و داج راست آن ها قرار داده شد. حیوانات در 2 گروه کنترل (سالین) و مورفین مورد ارزیابی قرار گرفتند. گروه مورفین به سه زیرگروه شاهد، جراحی و لکوس سرولئوس غیرفعال - 5 دقیقه قبل از آزمون به کمک لیدوکائین 2 درصد لکوس سرولئوس آن ها غیرفعال می شد - تقسیم شدند. به حیوانات هر روز به مدت دو ساعت تا ده روز اجازه داده می شد، با فشار دادن به پدال فعال به خود مورفین یا سالین تزریق کنند. تعداد پدال های فشار داده شده ثبت و ارزیابی شد. در پایان نالوکسان به تمام گروه ها تزریق و علائم ترک اعتیاد برای مدت 30 دقیقه مطالعه شد.

یافته ها: غیرفعال کردن موقتی هسته لکوس سرولئوس از وابستگی و تحمل به مورفین و بروز بسیاری از علائم سندرم ترک اعتیاد مورفین جلوگیری کرد.

نتیجه گیری: غیرفعال کردن موقتی هسته لکوس سرولئوس از وابستگی و تحمل به مورفین و از بروز بسیاری از علائم سندرم ترک اعتیاد به مورفین جلوگیری می کند.

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

مقدمه

مخچه و نخاع می رسد. مطالعات اتورادیوگرافیک نشان داده است که LC دارای تراکم شدید و وسیعی از گیرنده های اویپویدی به ویژه μ و K است (3-1). مطالعات الکتروفیزیولوژی، بیوشیمیایی، رفتاری متعددی نشان

لکوس سرولئوس یکی از مهم ترین هسته های مغز است که در وابستگی و بروز علائم ترک اعتیاد نقش مهمی دارد. پروژکشن های 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 علایم و رفتارهای ترک اعتیاد بروز کرد ولی این دو دارو در موش‌های گروه کنترل نتوانست این علایم را به وجود آورد (۱۳). برعکس تزریق محیطی یا مرکزی اسید کینورینک (آنتاگونیست غیراختصاصی گلوتامات) بسیاری از علایم ترک اعتیاد (اما نه همه‌ی آن‌ها) را کاهش داد (۱۲).

با توجه به مطالب ارایه شده مشخص می‌شود که LC در فرآیند بروز علایم 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 علایم 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 علایم 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 (۶-۴). 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 (۸، ۷) 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 (۸، ۷).

۳- تخریب LC بسیاری از علایم 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).

مورفین از روش خودتزیقی در یک دوره ی ۱۰ روزه استفاده شد (۱۵). قبل از شروع آزمایش تمامی حیوانات با استفاده از کتامین (۱۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (۰/۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) به صورت تزریق داخل صفاقی بیهوش، شکاف کوچکی در ناحیه ی 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 میلی متر) در جهت قلب وارد ورید شد و توسط گره ای از نخ سیلک در ورید ثابت گردید، بقیه ی کانول از زیر پوست گردن عبور داده و از پشت سر حیوان خارج شد. سپس جهت گذاشتن کانول راهنما داخل هسته ی LC حیوان به دستگاه استرنوتاکس (Stoelting، ساخت آمریکا) انتقال یافته و با استفاده از اطلس (Paxinos) $L = \pm 1/2$, $AP = -9/68$ مشخصات هسته ی LC را پیدا و به کمک دریل دندان پزشکی یک سوراخ در جمجمه حیوان ایجاد و سپس سرسوزن شماره ی ۲۳ به عنوان کانول راهنما به درون هسته ی LC با مشخصات $(DV = -7/2)$ از سطح جمجمه وارد گردید (۱۶). سپس کانول و سطح جمجمه و پیچ ها به وسیله ی اکریل و سیمان دندان پزشکی به جمجمه فیکس گردید. جهت جلوگیری از عفونت احتمالی به تمامی حیوانات جتتامایسین و سفازولین به ترتیب به میزان ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم و ۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم به صورت عضلانی تزریق و پس از به هوش آمدن به قفس های انفرادی منتقل گردیدند. بعد از کانول گذاری و طی دوره ی بهبودی (۵ روز) موش ها به مدت ۲۴ ساعت گرسنه نگه داشته شده و سپس به مدت ۲ ساعت در روز در اتاقک خودتزیقی قرار داده می شدند. در دو طرف اتاقک دو اهرم (پدال فعال و غیرفعال) ۲ سانتی متر بالاتر از کف تعبیه شده بود. حیوانات ابتدا آموزش داده بودند که هرگاه اهرم فعال را فشار دهند به عنوان پاداش یک تکه غذا به وزن تقریبی ۴۵ میلی گرم دریافت کنند. با فشار دادن روی پدال

فعال نه تنها یک تکه غذا به عنوان پاداش در اختیار حیوان قرار می گرفت بلکه همزمان با آن یک لامپ قرمز روشن شده و سبب تسریع در روند یادگیری می گردید و همزمان یک پمپ پرستالتیک نیز به کار افتاده و مقدار ۰/۱ میلی لیتر محلول مورفین کلرید (با نرمال سالین برای گروه شاهد) با غلظت ۵ میلی گرم به ازای هر میلی لیتر در طول مدت ۱۰ ثانیه به داخل کانول گردنی حیوان تزریق می گردید ولی با فشار دادن پدال غیرفعال حیوان هیچ پاداشی دریافت نمی کرد. طول دوره ی گرسنگی برای مراحل بعدی به تدریج کاهش می یافت تا این که در روز پنجم عامل گرسنگی کاملاً حذف می شد. در تمام مدت آزمایش تعداد دفعات فشار دادن اهرم (پدال فعال و غیرفعال) (Lever Pressing) به وسیله ی کامپیوتر ثبت می گردید. گروه های مورد آزمایش ($n=6$ ، چهار گروه شش تایی) به قرار زیر بودند:

۱- گروه کنترل که پس از کانول گذاری با فشار دادن پدال به جای مورفین کلرید، نرمال سالین دریافت می کرد.

۲- گروه معتاد که پس از کانول گذاری با فشار دادن به پدال مورفین کلرید را دریافت می کرد. این گروه خود به سه زیرگروه به شرح زیر تقسیم شدند:

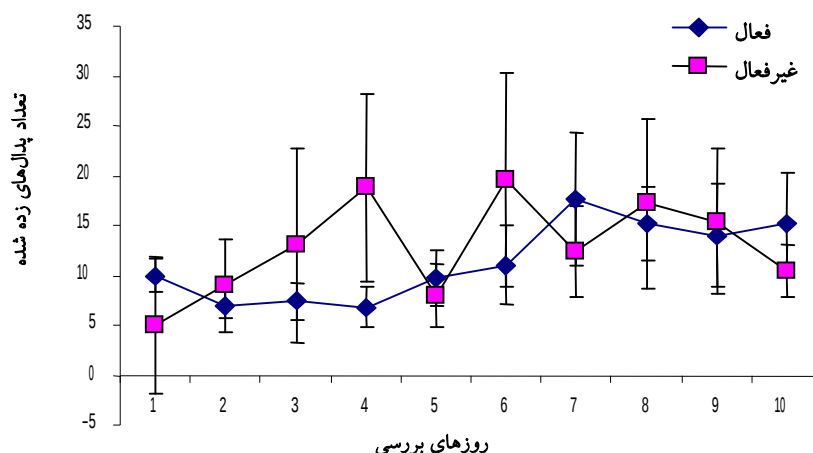
گروه شاهد که فقط مورفین دریافت می کردند، گروه جراحی شده که علاوه بر دریافت مورفین، عمل جراحی استرنوتاکسی و قراردادن کانول راهنما در آن ها انجام می شد و گروه لکوس سرولئوس غیرفعال که ضمن دریافت مورفین و انجام عمل جراحی استرنوتاکسی و قراردادن کانول راهنما، LC آن ها نیز غیرفعال می شد. به این ترتیب که همزمان با طی دوره ی ایجاد اعتیاد، ۵ دقیقه قبل از قرار گرفتن در اتاقک دریافت مورفین، ۱ میکرولیتر محلول لیدوکائین ۲ درصد به صورت دوطرفه (به منظور غیرفعال کردن موقتی LC) به درون LC تزریق می شد. در گروه Sham operated کانول گذاری صورت می گرفت ولی ماده ای تزریق نمی شد. این آزمایش در طول یک دوره ی ۱۰ روزه انجام گردید و هر

معنی‌داری 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 معنی‌دار می‌باشد (نمودار ۲). اگرچه در روزهای اول تعداد پدال‌های فعال و غیرفعال زده شده در گروه LC غیرفعال اختلاف معنی‌داری نشان ندادند ولی به تدریج با نزدیک شدن به روزهای آخر مطالعه اختلاف این دو معنی‌دار 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 معنی‌دار بود (نمودار ۴) و نیز تعداد فشاردادن پدال‌های فعال در گروه مورفین بسیار بیشتر از گروه LC غیرفعال و اختلاف این دو نیز معنی‌دار بود (نمودار ۵). از نظر تعداد فشاردادن پدال فعال در بین گروه LC غیرفعال و گروه کنترل اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ولی بین این دو گروه و گروه مورفین در تمام ۱۰ روز آموزش اختلاف معنی‌دار بود (نمودار ۶).

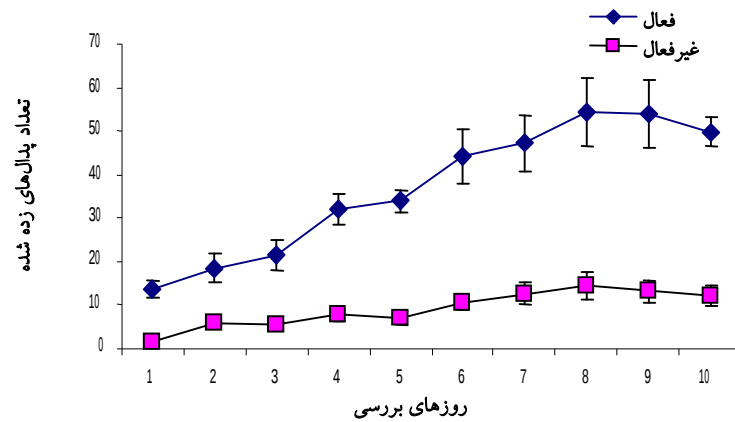
حیوان هر روز ۲ ساعت در محفظه‌ی خودتزریقی قرار داده می‌شد. در پایان ۱۰ روز به تمام گروه‌ها نالوکسان (۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت زیرجلدی) تزریق و میزان بروز علائم ترک اعتیاد به مورفین به مدت ۳۰ دقیقه در آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت (۱۷، ۱۵). جهت آنالیز داده‌ها از T-Test و ANOVA repeated measure 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

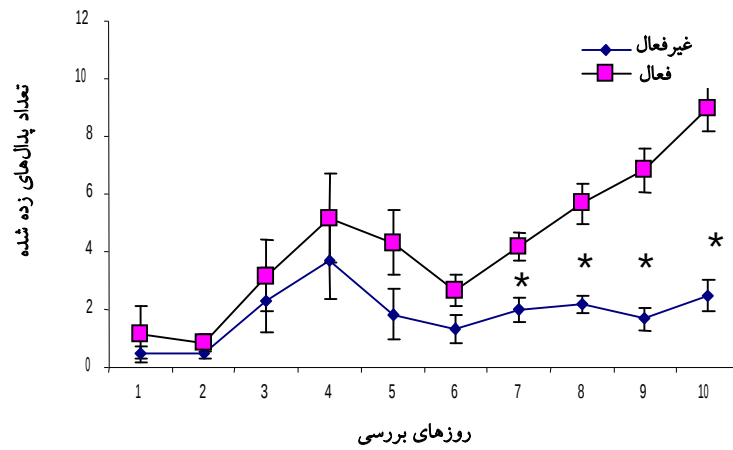
مقایسه‌ی تعداد پدال‌های فعال و غیرفعال زده شده در سه گروه کنترل و مورفین و LC غیرفعال نشان داد که تعداد پدال‌های فعال و غیرفعال زده شده در گروه کنترل اختلاف



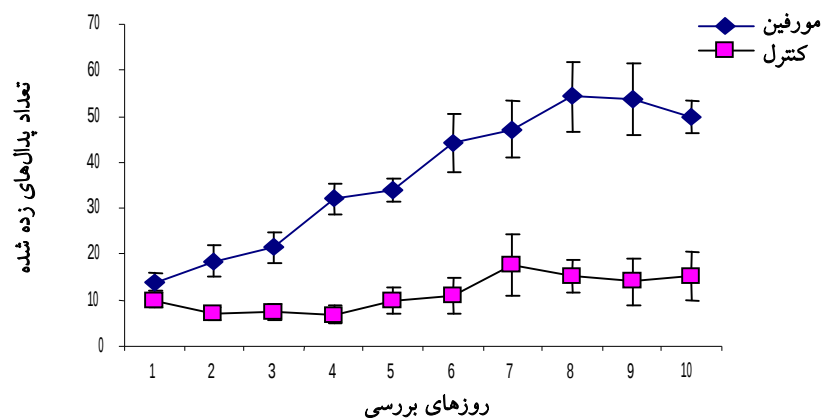
نمودار ۱: مقایسه‌ی تعداد پدال‌های فعال و غیرفعال زده شده در گروه کنترل (سایین)



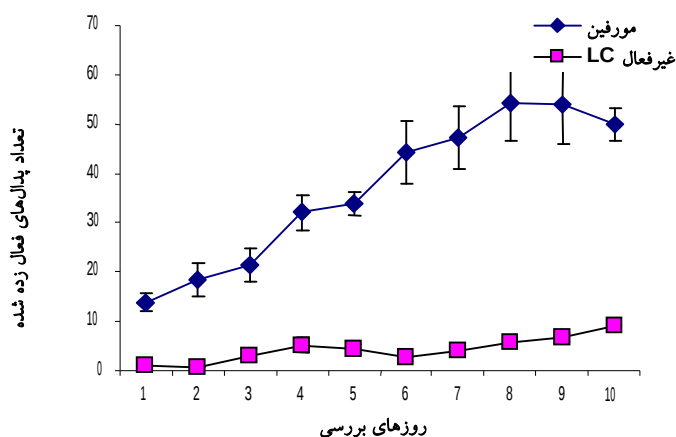
نمودار ۲: مقایسه‌ی تعداد پدال‌های فعال و غیرفعال زده شده در گروه مورفین



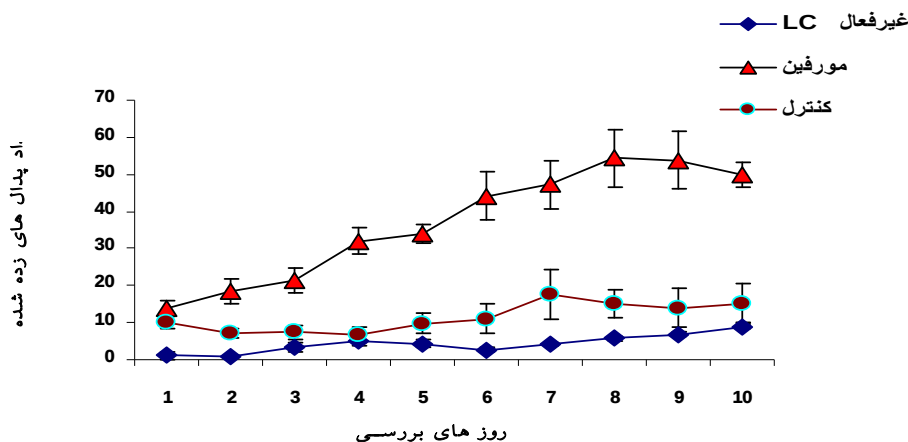
نمودار ۳: مقایسه‌ی تعداد پدال‌های فعال و غیرفعال زده شده در گروه لکوس سرولتوس غیرفعال



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 علایم 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 علایم 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

معنی‌داری را نشان داد. همین‌طور نتایج نشان داد که غیرفعال کردن LC به کمک محلول لیدوکائین ۲ درصد به صورت روزانه در دوران خودتزریقی 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 دوبا 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 ($P < 0.001$)

علامت کمی ترک اعتیاد	گروه کنترل	گروه مورفین	گروه LC غیر فعال
تعداد دفعات روی دوبا 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

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

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 (۱۸، ۱۹). 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

آنتاگونیست‌های NMDA می‌تواند تحمل و وابستگی فیزیکی نسبت به مورفین را از بین ببرد 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 و 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.

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 paragigantocellularis. *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 reuro 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.

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^{ul} 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.

Key words: Morphine-withdrawal syndrome, Locus coeruleus, Self-administration, Rat