# اعتیـاد و ناقلهای شیمیـایـی مغـز

**دکتر محمدرضا زرین دست**
**استاد گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران**

**خلاصه**

داروهای مورد سوءمصرف بشر جملگی باعث حالت سرخوشی و تشنگی می‌شوند. آنچه در شمامی این ترکیبات مشترک است توانایی آنها در تحریک مدارهای مرتبط با لذت در مغز می‌باشد. این مدارها که در اکثر پستانداران مشترک است از ناحیه شکمی تگمنتال شروع شده و از طریق الیاف میانی مغز قدامی به هسته اکومبنس ختم می‌شود. سیستمهای شیمیایی متعددی چون سیستم دوپامینی، سروتونینی، افیونی، آدنوزینی، کانابارژیک... با این مدارها در تماس هستند و از این طریق اثرات خود را بر مدارهای لذت در مغز اعمال می‌کنند. در این مقاله بعد از بحث در مورد چگونگی ارتباط این سیستم‌ها با یکدیگر و مدارهای لذت در مغز به دخالت سیستم‌های شیمیایی مختلف در مسئله اعتیاد اشاره می‌گردد.

داروهایی که هدف سوء مصرف قرار می‌گیرند جملگی دارای این خصیصه هستند که مصرف آنها با احساس لذت و سرخوشی همراه است و در واقع به عنوان تقویت کننده رفتاری reinforcer عمل می‌کنند. در حوالی سالهای ۱۹۴۰ میلادی مشخص شد که خاصیت تقویت رفتار مختص انسانها نیست و در حیوانات نیز مشاهده می‌شود. اسپراگ Spragg نشان داد که حیوانات آزمایشگاهی به تکرار رفتارهایی اقدام می‌کنند که به تزریق و دریافت مواد اعتیاد آور منجر می‌شود. او حتی مشاهده کرد که شامپانزه‌ها گاهی محقق را به قفسه نگهداری مورفین کشانده و با گرفتن وضعیت خاصی که هنگام تزریق داشته‌اند سعی می‌کنند تا از او تزریق مورفین دریافت دارند. این کشف با اهمیت بود و موجب تغییر مرکز ثقل تحقیقات در زمینه مواد اعتیاد آور گردید. قبلاً در علم روان پزشکی و روان‌شناسی بر شخصیت، ضعفهای روانی و اخلاقی معتادان تأکید می‌شد ولی با این‌گونه کشفیات، بررسی خواص بیولوژیک مواد اعتیاد آور بیشتر مورد توجه قرار گرفت.

کشف با اهمیت دیگر در این زمینه یافته‌های میلنر Milner و اولدز Olds به سال ۱۹۵۴ بود. این دانشمندان نشان دادند که حیوانات آزمایشگاهی در صورت تعبیه الکترود در مغز، به‌طور افراطی به مغز خود تحریک الکتریکی وارد می‌کنند. این پدیده به نام تحریک داخل جمجمه‌ای معروف گردید. این کشف از چند جهت حائز اهمیت بود. اول آنکه این‌گونه تحریک مغز توسط الکترود مانند محرکهای خوشایند دیگر بوده و باعث تقویت رفتارهای خاص مرتبط با ارائه آن می‌شدند. دوم اینکه این خاصیت در مناطق خاصی از مغز مشاهده می‌شد و کانونهای آناتومیک خاصی این پدیده را نشان می‌دادند. تنها ۳ سال طول کشید تا شواهدی به دست آید. مبنی بر اینکه مواد اعتیادزا نیز به نوعی همان نواحی مغزی را تحریک می‌کنند. این کشف آغاز ۳۰ سال فعالیت مستمر و پربار در زمینه بیولوژی مواد اعتیاد آور بود (Gardner 1997).

### نوروآناتومی و شیمی کانونهای لذت و پاداش در مغز

مطالعات فراگیر آناتومیکی که در دهه ۵۰ - ۶۰ میلادی صورت گرفت نشان دادند که ارائه پاداش و احساس لذت به مغز از طریق تحریک نواحی متعددی در ساقه مغزی، مغز میانی و مغز قدامی از جمله ناحیه VTA: ventral tegmental area توده سیاه substantia nigra، هیپوتالاموس، آمیگدال، سپتوم، هسته‌های اکومنبس accumbens، قسمتهایی از کورتکس پیشانی و سنگولوم، الیاف میانی مغز قدامی MFB: medial forebrain bundle و کانونهای دیگر میسر است. این ملغمه کانونهای حسی، حرکتی، قشری، لیمبیک، دیانسفالی و...در ابتدا بی‌معنی می‌نمود اما به زودی مشخص شد که تمامی کانونهای سابق الذکر به نوعی با الیاف صعودی و نزولی مرتبط با الیاف میانی مغز قدامی MFB مرتبط هستند و این فرضیه که پیامهای عصبی مرتبط با لذت و پاداش توسط زیر مجموعه‌ای از الیاف میانی مغز قدامی منتقل می‌شود شکل



Downloaded from icssjournal.ir at 13:57 +0330 on Monday February 18th 2019

Downloaded from icssjournal.ir at 13:57 +0330 on Monday February 18th 2019

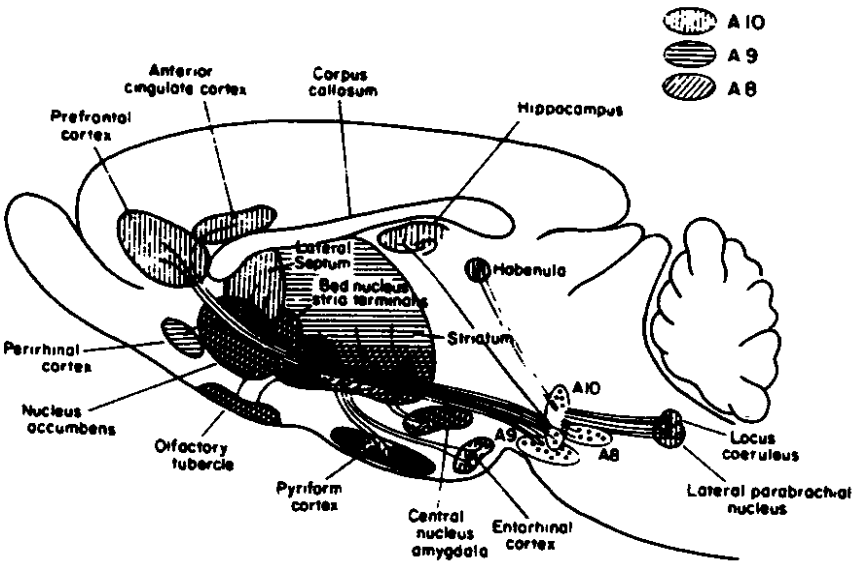
گرفت(Gardner & David 1999).

زمانی که دانشمندان با تغییر مکان الکترودها در مغز حیوانات سعی داشتند کانونهای لذت و پاداش را دقیق‌تر مطالعه کنند کوربت Corbett و وایز Wise (۱۹۸۰) متوجه شدند که هر قدر میزان سلولهای حاوی دوپامین در اطراف محل الکترود بیشتر باشند آن کانون اثر لذت بخشی بیشتری دارد. همچنین روشن شد که انهدام سلولهای حاوی دوپامین اثر لذت بخشی الکترودها را از بین می‌برد و اگر سیستم دوپامینی حیوان را منهدم کنند دیگر تحریک الکتریکی برای او لذت بخش نخواهدبود (Gardner 1999).

از طرفی تزریق کوکائین و یا هروئین به حیوانات با افزایش دوپامین در هسته اکومنبس همراه است (Wise 1995).

مطالعه PET در هنگام مصرف کوکائین نیز نشان دادند که احساس نشئگی و سرخوشی با افزایش تراکم دوپامین در سیناپسها به ویژه در نواحی خاصی از مغز همراه است (Volkow 1997).

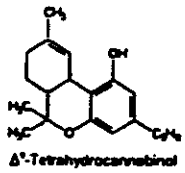
از مجموع انبوه مطالعات در مورد سیستم لذت و پاداش مغزی چنین بر می‌آید که کانون اصلی مجموعه ایست که از VTA آغاز شده، الیاف میانی مغز قدامی را طی کرده و به هسته اکومنبس ختم می‌شود. اساس احساس لذت و پاداش در این نوار است و سایر کانونها از طریق ارتباط با آن اثرات خود را اعمال می‌کنند(Gardner 1999, Geller 1996)(به شکل یک مراجعه نمائید).



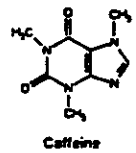

شکل ۱- مدارهای مرتبط با لذت و پاداش در مغز پستانداران

در جهان بیش از ۱۴ میلیون ترکیب شیمیایی وجود دارد ولی حیوانات آزمایشگاهی در صورت ارائه این ترکیبات تنها معدودی از آنها را به خود تزریق می‌کنند. از این ترکیبات می‌توان ترکیبات افیونی (مورفین، هروئین) الکل اتیلیک، نیکوتین، کوکائین، آمفتامین، متیل گزانتینها (مانند کافئین)، بنزودیازپینها، باربیتوراتها، و بعضی از هیدروکربنها و ترکیبات فرار را بر شمرد. جالب است که این ترکیبات همان هایی هستند که توسط انسانها نیز هدف سوء مصرف قرار می‌گیرند. اما سؤال این است که چه چیزی میان این ترکیبات مشترک است و آنها را از سایرین متمایز می‌سازد به گونه‌ای که این مواد هدف سوء مصرف انسان و حیوان واقع می‌شوند ولی ترکیبات دیگر چنین نیستند؟ آنچه مسلم است وجه اشتراک این مواد خواص شیمیایی یا فارماکولوژیک آنها نیست. این مواد از نظر ساختار شیمیایی شباهت چندانی به یکدیگر ندارند (شکل ۲). خواص فارماکولوژیک آنها نیز متعدد و متفاوت است. تنها مشخصه **این مواد توانایی آنها در افزایش حاد فعالیت در مدارهای مرتبط با لذت و پاداش در مغز است** (Gardner & David 1999).

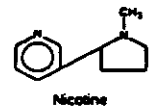
Downloaded from icssjournal.ir at 13:57 +0330 on Monday February 18th 2019



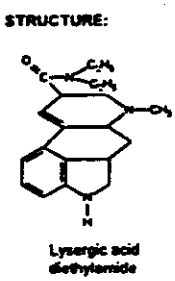

حشیش

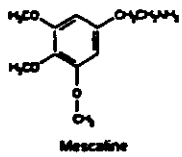


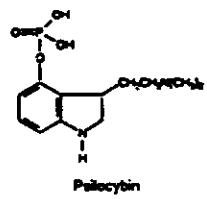

کافئین



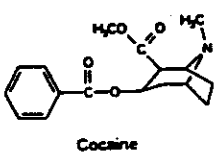

نیکوتین



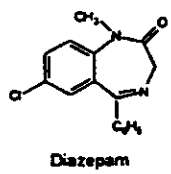



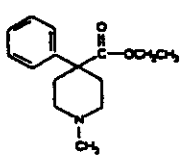

مواد توهم زا

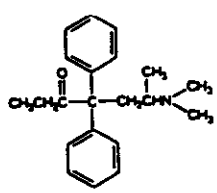


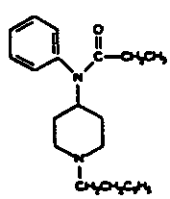

کوکائین

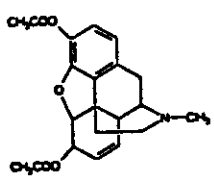



دیازپام




مواد افیونی

شکل ۲- ساختمان شیمیایی ترکیبات مختلف اعتیادآور

Downloaded from icssjournal.ir at 13:57 +0330 on Monday February 18th 2019

یکی از نکات قابل توجه این است که طول مدت و فواصل مصرف ترکیبات مختلف در حیوانات آزمایشگاهی متفاوت است. این حیوانات مورفین و هروئین را به‌طور منظم و ممتد مصرف می‌کنند. مصرف ترکیبات محرک چون کوکائین و آمفتامین کاملاً متفاوت است. حیوان مدتی به صورت افراطی و دیوانه وار آن را تزریق می‌کند ولی در، زمانهایی از مصرف پرهیز می‌کند و به زندگی عادی ادامه می‌دهد. شدت لذت بخشی و پاداش این ترکیبات نیز متفاوت است و هریک دارای ارزش تمایلی نسبی relative appetitve value هستند. شیوه سنجش این ارزش تمایلی نسبی بدین شکل است که مرتباً عرضه ماده را محدودتر کرده و عرضه آن به فعالیت بیشتر حیوان منوط می‌گردد. به عنوان مثال در ابتدای کار بایستی فقط یک‌بار اهرم خاصی را فشار دهد تا ماده مورد نظر به بدن حیوان تزریق گردد. دفعه بعد ۲ بار، سپس ۴ بار و... سرانجام زمانی می‌رسد که حیوان از تلاش دست می‌کشد به عبارت دیگر لذت بخشی ماده شیمیایی از تلاشی که برای استحصال آن صورت می‌گیرد عقب می‌ماند و حیوان مصرف را رها می‌کند. در میان ترکیبات اعتیاد زا ارزش کوکائین بسیار بالا، مورفین متوسط و نیزودیازینها نسبتاً کم ارزش است. ارزش تمایلی کوکائین به‌قدری زیاد است که حیوان هزارها بار اهرم را فشار می‌دهد تا احیاناً کوکائین به بدنش تزریق شود و گاهی به‌واسطه این تلاش و دوری از آب و غذا می‌میرد (Gardner 1997 ،Gardner & David 1999).

چنانچه اشاره شد سیستم دوپامینی بدن هسته مرکزی اثر بخشی ترکیبات اعتیاد آور است و این ترکیبات در نهایت بر این سیستم اثر تحریکی اعمال می‌کنند. سیستم دوپامینی خود با چند سیستم مهم دیگر مغزی مرتبط است و به نظر می‌رسد در بعضی از موارد اثر مواد به‌واسطه و از طریق سیستم‌های دیگر است. یعنی سیستم‌های دیگر مانند واسطه‌ای، اثر ترکیبات اعتیاد آور را سرانجام به اثر تحریکی بر مدارهای پاداش و لذت مغز تبدیل می‌کنند. از جمله این سیستم‌ها می‌توان به سیستم آدرنرژیک، سیستم سروتونرژیک، سیستم گابارژیک اشاره کرد. در ادامه مقاله پس از بحث مختصر درباره این سیستم‌ها و ارتباط آنها با سیستم پاداش و لذت مغزی، به بخشی از تحقیقات معاصر از جمله تحقیقات نگارنده در این باره اشاره خواهد شد. مطالعه اینکه ترکیبات اعتیاد آور از طریق کدام سیستم‌ها بر مدار مرکزی پاداش و لذت مغزی اثر می‌گذارند نتایج عملی عمده‌ای نیز در بر دارد و می‌تواند ما را در دستیابی به روشهای درمانی سوءمصرف مواد رهنمون سازد.

### سیستم گابارژیک

گابا (gamma-aminobutyric acid) مهمترین ناقل شیمیایی مهاری در سیستم اعصاب مرکزی پستانداران است. فعالیت این سیستم باعث کاهش فعالیت نرونی در نواحی قشر مخ، ساقه مغز، نواحی تحت قشری، بصل النخاع و طناب نخاعی می‌گردد(Curtis 1978).

سه نوع گیرنده گابا بر پایه یافته‌های فارماکولوژی و الکتروفیزیولوژی معرفی شده‌اند که عبارتند از $GABA_A$, $GABA_B$ , $GABA_C$ (Zarrindast & Oveisi Drew et al. 1984, 1987).

گیرنده‌های نوع B و A در اکثر نواحی سیستم عصبی مرکزی با تراکمهای مختلف موجود هستند. این نواحی شامل سلولهای پورکنژ Purkinje و سلولهای دانه دار مخچه، هیپوکامپ، جسم سیاه، کورتکس پیشانی، striatum تالاموس، گلوبوس پالیدوس، هسته‌های ناحیه پل مغزی، هسته دم دار، آمیگدال، سپتوم و پیاز بویایی است (Enz & Cutting 1998).

### سیستم آدرنرژیک

سیستم آدرنرژیک یکی از اصلی‌ترین سیستم‌های عصبی بدن است و ۲ ناقل شیمیایی عمده آن به نام آدرنالین (اپی نفرین) و نور آدرنالین (نوراپی نفرین) نقش بسیار عمده‌ای در فعالیتهای عصبی دارند. تحقیقات وسیعی که در مغز موش و با میزان کمتری در مغز انسان صورت گرفته است نشانگر تراکم جسم سلولهای آدرنرژیک در ساقه مغزی و بصل النخاع است. این نرونها اکسونهای خود را به قسمتهایی از مغز شامل نواحی قشری، سیستم لیمبیک هیپوتالاموس و نخاع می‌فرستند. ابتدایی‌ترین توده آدرنژیک در ناحیه locus ceruleus است که در جسم خاکستری ساقه مغز وجود دارد (Range etal. 1995).

گیرنده‌های آدرنرژیک به دو نوع $\beta$ و $\alpha$ تقسیم می‌شوند که هریک فرایندهای فیزیولوژیک خاصی را از طریق تولید و آزاد سازی پیام آورهای ثانویه رهبری می‌کنند. گیرنده‌های $\alpha$ دارای سه زیر گروه عمده $\alpha_1$، $\alpha_2$ ، $\alpha_3$ هستند تمام انواع گیرنده‌های $\alpha$، آدنیلات سیکلاز را فعال می‌کنند و به خانواده گیرنده هایی که با پروتئین‌های G مرتبط هستند، تعلق دارند.

Downloaded from icssjournal.ir at 13:57 +0330 on Monday February 18th 2019

گیرنده‌های $\beta$ نیز به دو زیر گروه $\beta_1$ و $\beta_2$ تقسیم می‌شوند و گیرنده‌های فسفولیپاز C را فعال می‌کنند که باعث تولید اینوزیتول‌تری فسفات $IP_3$ و دی اسیل گلیسرول DAG به عنوان پیام آور ثانویه می‌شوند. گیرنده‌های نوع دو آلفا نیز باعث مهار آدنیلات سیکلاز شده و ساخت AMP حلقوی را کاهش می‌دهند(Lefkowitz et al. 1996).

### سیستم سروتونرژیک

تجمع اصلی اجسام سلولی نرونهای سروتونرژیک در ناحیه فوقانی پل مغزی و مغز میانی بخصوص در هسته‌های سجافی raphe nuclei دمی و سری است. اکسونهای این نرونها به هسته‌های قاعده‌ای، سیستم لیمبیک و قشر مغز مرتبط می‌شوند.

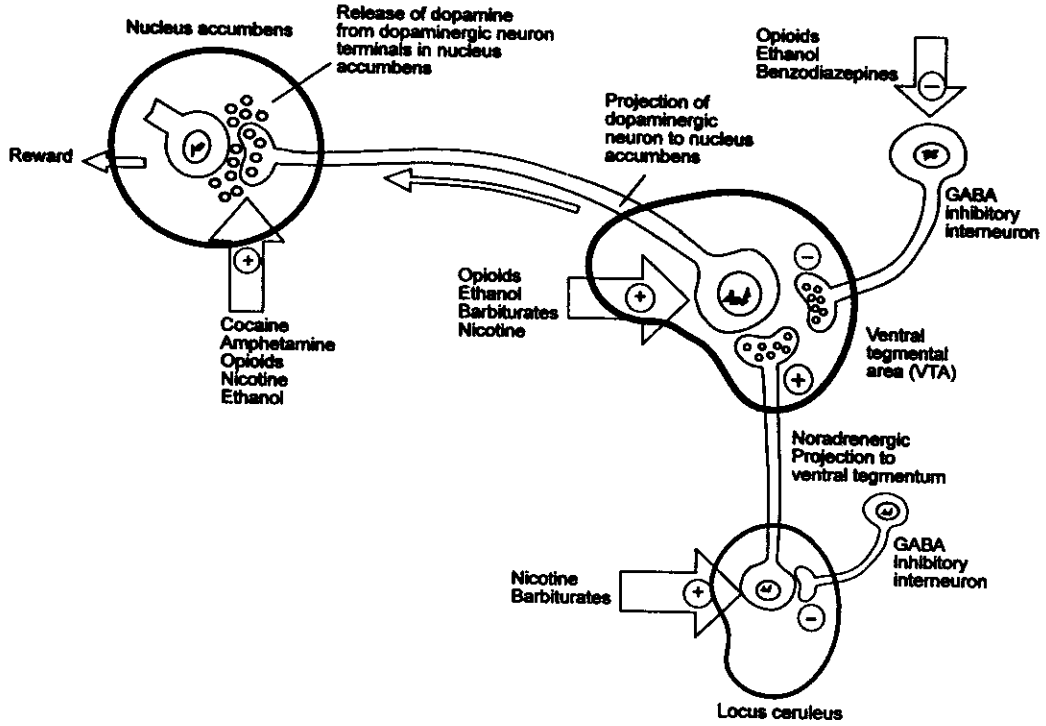
تاکنون ۷ نوع گیرنده سروتونینی $5HT_{1-7}$ شناسایی شده است که هریک دارای زیرگروههای خود بوده و خواص ویژه خود را دارند (Kaplan & Sadock 1998).

### سایر سیستمها

از جمله سایر سیستمهای مغزی که با مسئله سوء مصرف مواد مرتبط هستند می‌توان به سیستم‌های آدنوزین، آدنوزین سیستم افیونی، کوله سیستو کینین CCK و نیکوتین اشاره کرد.

آدنوزین یک ناقل شیمیایی و تنظیم کننده سیستم عصبی مرکزی است. گیرنده‌های آدنوزینی شامل $A_2$, $A_1$, $A_4$, $A_3$ هستند (Dalziel & Westfall 1994). انواعی از گیرنده‌های $A_2$, $A_1$ تمایل بالایی برای آدنوزین داشته و اثرات متفاوت آدنوزین را اعمال می‌کنند. گیرنده‌های آدنوزینی $A_1$ توزیع گسترده‌ای در مغز ویژه کورتکس، مخچه، تالاموس و هیپوکامپ دارند. این گیرنده‌ها در نخاع نیز یافت می‌شوند. گیرنده‌های $A_2$ بر خلاف $A_1$ توزیع محدودتری داشته و بیشتر در جسم مخطط striatum وجود دارند.

کوله سیستوکینین نیز یک پپتید با ۸ اسید آمینه است که در تمامی قسمتهای سیستم عصبی پستانداران وجود دارد. غلظت بالای کوله سیستوکینین در نواحی خاکستری قشر مخ، نواحی خاکستری اطراف قنات سیلویوس periaqueductul grey matter، هسته ventromedial تالاموس و شاخ خلفی نخاع وجود دارد (Zarrindast etal. 1998).




شکل ۳- ارتباط سیستم‌های شیمیایی مختلف مغز با مسیر پاداش و لذت در پستانداران

Downloaded from icssjournal.ir at 13:57 +0330 on Monday February 18th 2019

کشف گیرنده‌های افیونی در مغز نیز به حدود ۲۵ سال پیش باز می‌گردد. در ۱۹۷۳ گیرنده‌های خاصی در مغز یافت شدند که ترکیبات افیونی با قدرت بالایی به آنها متصل می‌شوند. اما سریعاً این سوال در ذهن دانشمندان شکل گرفت که گیرنده‌ها چه فایده‌ای برای انسان و سایر حیوانات دارند. دو سال بعد هیوز Hughes و کسترلیتز Kosterlitz دو پپتید به نامهای لوسین انکفالین و متیونین انکفالین را کشف کردند که خواص افیونی از خود نشان می‌دادند. بعد از آن بتا-آندورفین b-endorphin و سرانجام دنیورفین‌ها dynorphin کشف شدند.

انکفالینها و دینورفینها در مغز گسترش فراوانی دارند و در اکثر نقاط مغزی وجود دارند. بتا-اندورفین گسترش کمتری داشته و بیشتر محدود به arcuate nucleus، هیپوتالاموس و nucleus tractus solitarius در ساقهٔ مغزی است (Simon 1997). کشف گیرنده‌های افیونی و مجموعه انکفالینها، اندورفینها و وینورفینها در مغز این تصور را به وجود آورد که هسته مرکزی اعتیاد به مواد افیونی تغییرات گیرنده‌ها و پپتیدها باشد اما بیش از یک دهه پژوهش و تحقیق نتوانست چنین ارتباطی را مشخص کند. به عبارت دیگر تغییرات در پپتیدها یا گیرنده‌های آنها نمی‌تواند به تنهایی اثرات وابستگی و تحمل به مواد افیونی را توجیه کند و به نظر می‌رسد مسئله به همان سیستم دوپامینی مسیر پاداش / لذت مغز ختم می‌شود (Nestler 1992).

**ارتباط مواد اعتیاد آور با مسیر پاداش / لذت در مغز**

در شکل ۳ ارتباط مواد اعتیاد آور گوناگون و سیستم‌های ناقل شیمیایی در مغز با مسیر پاداش / لذت نشان داده شده است. همان طور که ملاحظه می‌شود ترکیبات افیونی، الکل، باربیتوراتها و نیکوتین مستقیماً در VTA اثر کرده و فعالیت سیستم پاداش / لذت را افزایش می‌دهند. بعضی از ترکیبات مانند کوکائین، آمفتامین مواد افیونی، نیکوتین و الکل اثر تحریکی مستقیم بر هسته اکومنبس نیز دارند.

این اثرات توسط هر واسطه شیمیایی یا مکانیسمی که باشد باعث افزایش میزان دوپامین در فضای سیناپسی ناحیه اکومنبس می‌شود. علاوه بر این اثرات سیستم‌های مختلف ناقلهای شیمیایی به طرق غیر مستقیم نیز بر مسیر لذت / پاداش مغز اثر می‌گذارند که ذیلاً به آنها می‌پردازیم. شناسایی این اثرات ما را در توجیه علایم ترک و تحمل و همچنین به دست آوردن داروهای مناسب جهت درمان اعتیاد یاری می‌کند.

**سیستم آدرنژیک و وابستگی**

تجویز حاد ترکیبات افیونی باعث مهار فعالیت سلولهای ناحیه LC می‌شود. این عمل از طریق کم شدن فعالیت آنزیم آدنیلات سیکلاز و در نتیجه کاهش فسفوپروتئینها صورت می‌گیرد. با مصرف مزمن ترکیبات افیونی فعالیت نرونهای آدرنژیک در LC به حد طبیعی باز می‌گردد. با قطع مصرف ترکیبات افیونی یا تزریق آنتاگونیستهای آن مانند نالوکسان میزان فعالیت در این کانون سریعاً افزایش می‌یابد و قسمت عمده‌ای از علایم ترک مصرف مواد افیونی را باعث می‌شود (Nestler 1992). مفهوم کردن نرونهای CL یا تزریق کلونیدین (اگونیست گیرنده‌های $\alpha_2$) موجب مهار فعالیت آدرنژیک شده و علایم ترک مصرف را از بین می‌برد (Nader & van der Kooy 1996). به این ترتیب ملاحظه می‌شود که قسمت عمده‌ای از اثرات ترک مواد افیونی به واسطه سیستم آدرنژیک صورت می‌گیرد. نقش سیستم آدرنژیک در سوء مصرف مواد محرک از جمله کوکائین و آمفتامین چندان برجسته نیست. از بین بردن الیاف عصبی آدرنژیک یا تجویز مهار کنندگان باز جذب آن و حتی آگونیستها و آنتاگونیستهای آن بر مصرف و استفاده از مواد محرک در حیوانات آزمایشگاهی بی اثر است. به عبارت دیگر این سیستم چندان ارتباطی با تحمل یا علائم ترک مصرف محرک ندارد (Markou et al. 1998).

**سیستم گابا و وابستگی**

گابا قادر به تغییر بی دردی ناشی از مورفین و یا استرس است (Djavadan & Zarindast 1988) (Zarrindast & Sabetkasai 1992). مصرف مزمن مورفین ممکن است باعث تغییر درگیرنده‌های گابا در سیستم عصبی مرکزی شود (Ticku & Huffman 1980). گابا دارای اثرات متعدد فارماکولوژیک مانند ایجاد آرامش و بی دردی و خواص ضد تشنج است (DeFeudis 1982). همچنین نشان داده شده است که تجویز GABA موجب تسریع تحمل و وابستگی مورفین در موش کوچک سفید می‌شود (Ho et al. 1976). مطالعات اخیر نشان داده‌است که تحریک دو گیرنده $GABA_A$ و $GABA_B$ علائم وابستگی را کاهش داده و رفتار پرشی jumping را که در موشهای وابسته به مورفین با

Downloaded from icssjournal.ir at 13:57 +0330 on Monday February 18th 2019

تجویز نالوکسان بروز می‌کند، متوقف می‌کند (Zarrindast & Mousa-Ahmadi 1999b)

این نتایج با تزریق آگونیستها و آنتاگونیستهای گابا بصورت داخل مغزی ICV یا داخل صفاقی IP بدست آمده است.

**کوله سیستوکینین و وابستگی**

در مطالعه‌ای (Zarrindast etal. 1995) نشان داده شده است که آگونیستهای گیرندهٔ کوله سیستوکنین (cholecystokinin=CCK). یعنی سرولئین، , CCK-8 CCK-8 غیر سولفاته با مقادیر کم نشانه‌های قطع مصرف مورفین را در موشهای سوری (موش کوچک سفید) وابسته به مورفین‌را کاهش می‌دهد. به نظر می‌رسد که CCK در وابستگی به مورفین‌دخالت دارد. از آنجا که سرولئین بیشتر به گیرنده‌های CCK-8 و CCK-A بیشتر به گیرنده‌های CCK-B تمایل دارند، (Slaninova et al. 1991, Bock 1991) ممکن است هر دو گیرنده در کاهش وابستگی به مورفین دخالت داشته باشد. CCk-8 غیر سولفاته که تمایل زیادی به گیرنده CCK-B دارد نیز موجب کاهش علائم قطع مورفین در حیوانات وابسته به مورفین‌می‌شود. به نظر می‌رسد که همین مکانیسم در تحمل اثر ضد دردی مورفین نیز دخالت داشته باشند. تحقیقات نشان داده‌است که CCK های درون زا احتمالاً نقش مهمی در انتقال درد از طریق مکانیسمهای اپیوئیدی در CNS بازی می‌کنند. آنتاگونیستهای اختصاصیCCK-A CCK-,B بی دردی ناشی از مورفین‌را افزایش می‌دهند و از تحمل به مورفین در موش جلوگیری می‌کنند. فعالیت CCK-A , CCK-B ممکن است از روند تحمل به مورفین جلوگیری می‌کند (Zarrindast et al. 1998).

**سروتونین و وابستگی**

سیستم سروتونرژیک در پدیده پرش ناشی از سندرم قطع مصرف مورفین‌موثر است. به نظر می‌رسد سیستم‌های آدرنرژیک و سروتونرژیک در بروز کامل بی دردی داروهای اپیوئیدی دخیل باشند. تحقیقات نشان داده‌است که اثرات بی دردی و روند تحمل به این اثرات از طریق داروهای اپیوئیدی با مکانیسم سروتونرژیک است و احتمالاً با کمی تفاوت با گیرنده‌های $5\text{-}HT_1$ , $5\text{-}HT_2$ تداخل دارد. طی آزمایشاتی که روی موشهای سفید کوچک انجام گرفته، نشان داده شد که حداقل گیرنده‌های $5\text{-}HT_2$ در تحمل به بی دردی ناشی از مورفین دخیل هستند (Zarrindast et al. 1995).

**نیکوتین و وابستگی**

نیکوتین ماده‌ای است که بر کارکردهای سیستم عصبی مرکزی اثر می‌نماید. این ماده دارای اثرات فارماکولوژیک متعددی است. اثراتی چون ایجادنشئگی، افزایش برانگیختگی و کاهش خستگی را به این دارو نسبت می‌دهند. نیکوتین بر بسیاری از سیستمهای شیمیایی مغز اثر کرده، فعالیت دوپامینی و کولینرژیک را تحریک می‌کند. این ماده می‌تواند سیستمهای اپیوئیدی را فعال کنند. این ماده موجب رها شدن انکفالین و افزایش تولید آن در مغز می‌گردد. این یافته‌ها شاید دلیل این نکته را که بیماران معتاد و مصرف کنندگان سیگار خصوصیات مشابهی را نشان می‌دهند، توجیه کند. در مطالعه‌ای تحمل متقاطع به اثر ضد دردی مورفین و نیکوتین مورد بررسی قرار گرفته است و نشان داده شده است که نیکوتین دارای اثر ضد دردی در موش سفید کوچک است (Zarrindast et al. 1999a).

در حیواناتی که به‌طور مزمن مورفین مصرف کرده‌اند، اثرات ضددردی مورفین و یا نیکوتین کاهش می‌یابد. همچنین در حیواناتی که نیکوتین به‌طور مزمن دریافت کرده‌اند، اثرات ضددردی مورفین و نیکوتین کاهش نشان می‌دهد (Zarrindast et al. 1999a).

در مطالعات دیگر بر روی موش سفید کوچک نشان داده شده است که نیکوتین اثرات قطع مصرف مورفین را متوقف می‌کند. در این تجربیات ابتدا حیوانات را با تجویز مزمن مورفین وابسته می‌کنند و علائم قطع را با تجویز نالوکسان به وجود می‌آورند. نیکوتین موجب توقف علائم قطع می‌شود که به صورت پرش بروز می‌نماید (Zarrindast & Farzin 1996).

نیکوتین احتمالاً باعث تحریک آزادسازی پپتدهای اپیوئیدی درون زا می‌شود که افزایش فعالیت گیرنده‌های اپیوئیدی را به همراه دارد. شاید یکی از فرایندهای دخیل در سرکوب علائم سندرم قطع مصرف مورفین توسط نیکوتین همین مورد باشد. یکی دیگر از مکانیسم‌هایی که برای سرکوب پرش ناشی از سندرم قطع مصرف مورفین‌توسط نیکوتین ذکر می‌شود، به substanceP مربوط است. تحقیقات نشان می‌دهد که مورفین آزادسازی مادهٔ P را از نخاع مهار می‌کند و در روند وابستگی به مورفین تجمع مادهٔ P رخ می‌دهد که

Downloaded from icssjournal.ir at 13:57 +0330 on Monday February 18th 2019

احتمالاً به دلیل مهار طولانی مدت آزاد سازی مادهٔ P است. از آنجا که به نظر می‌رسد که نیکوتین باعث مهار آزادسازی مادهٔ P از طریق گیرنده‌های پیش سیناپسی می‌شود، سرکوب پرش ناشی از سندرم قطع مصرف مورفین را هم سبب می‌گردد. آگونیستهای استیل کولین می‌توانند پرش ناشی از این سندرم را در موشهای سفید آزمایشگاهی مهار کنند در حالی که آنتاگونیستهای استیل کولین این رفتار را تقویت می‌کنند (Zarrindast & Farzin 1996).

**آدنورین و وابستگی**

اگونیستهای گیرنده آدنوزینی فعالیت نرونی را متوقف می‌کنند (Dunwiddle 1985) و بر سیستم پیام بر ثانویه اثر می‌گذارند (Dalziel & Westfall 1994). اثرات ضد دردی، خواب آوری و ضد تشنجی برای گیرنده‌های آدنوزینی به دست آمده است. مطالعات نشان داده است که فعال کردن گیرنده‌های آدنوزینی ممکن است رفتارهای حیوانی را تغییردهد (Zarrindast 1999c) و در بی دردی ناشی از اگونیستهای گابا و بی دردی ناشی از استرس مؤثر باشند (Zarindast 1993).

مورفین، آدنوزین را از ذخایر آن آزاد می‌سازد و این احتمال وجود دارد که سیستم آدنوزینی در بی دردی مورفین (DeLander & Kiel 1994) و تحمل به اثر مورفین (Tao et al. 1995) دخیل باشد. اخیراً در مطالعه حیوانی (موشهای سفید کوچک) نشان داده شده است که تحریک گیرنده‌های $A_1$ و $A_2$ آدنوزین اسهال ناشی از قطع مصرف مزمن مورفین را متوقف می‌نماید و حداقل گیرنده $A_1$ آدنوزین کاهش دهند. علائم قطع مصرف مزمن مورفین است (Zarrindast 1999c).

**جمع‌بندی**

سیستم‌های عدیده شیمیایی در فرایند وابستگی به مواد مخدر از جمله افیونی دخیل هستند که اثرات این سیستم‌ها گاهی ضد و نقیض و دور از انتظار است اما مطالعه دقیق آنها علم داروشناسی را در یافتن مواد و ترکیبات جدید در درمان و پیشگیری از سوء مصرف مواد یاری خواهد کرد. داروهایی که ممکن است در ظاهر هیچ ارتباطی با سیستم اپیوئیدی نداشته باشند.

حل معمای اعتیاد به مواد افیونی لزوماً در سیستم اپیوئیدی قرار ندارد و از ترکیبات دیگر نباید غافل بود. در این میان سیستم دوپامینی در کنار سایر سیستمها، همانگونه که اشاره شد جایگزین مناسبی هستند.

## منابع

Curtis DR (1978). Pre- and postsynaptic action of GABA inthe mammalian spinal cord. In P Simon (Ed.) *Advances in Pharmacology and Therapeutics.* Vol. 2 New York: Pergamon Press.

Dalziel HH & Westfall DP (1994). Receptors for adenine nucleotides and nucleosides: Subclassification, distribution and molar characterization. *Pharmacological Review.* 46: 449-465.

DeFeudis FV (1982). GABAergic analgesia: A naloxone insensitive system. *Pharmacological Research Communications*14: 383-390.

DeLander GE & Kiel J (1994). Antinociception induced by intrathecal coadministration of selective adenosine receptor and selective opiod receptor agonists in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 268: 943-951.

Drew CA, Johnston GAR & Weatherby Rp ( 1984). Bicuculline insensitive GABA receptors: Studies on the binding of (-) baclofen to rat cerebellar membranes. *Neuroscience Letter.* 27: 63-139.

Dunwiddle TV (1985). The physiological role of adenosine in the central nervous system. *International Review of Neurobiology.* 27: 63-139.

Enz R & Cutting GR (1998). Molecular composition of GABA-C receptors. *Vision Research.* 38: 1431-1441.

Gardner EL (1997). Brain reward mechanism. In JH Lowinson, P Ruiz, RB Millma & JG Langrod (Eds.), *Substance Abuse: A Comprehenhive Textbook*,3rd Ed. Baltimoe: Williams & Wilkins.

Gardner EL (1999). The neurobiology and genetics if addiction: Implications of the reward deficiency syndrome for therapeutic strategies in chemical dependency. In J Elster (Ed.), *Addiction: Entries and Exits.* New York: Russell Sage Foundation.

Gardner EL & David J (1999). The neurobiology of addiction. In J Elster & O Skog (Eds.), *Getting Hooked: Rationality and Addiction.* Cambridge: Cambridge University Press.

Geller A (1996). Common addiction. *Ciba Clinical Symposia.* 48, 1-32.

Ho IK, Loh HH & Way EL (1976). Pharmacological manipulation

Downloaded from icssjournal.ir at 13:57 +0330 on Monday February 18th 2019

of gamma-aminobutyric acid (GABA) in morphine analgesia, tolerance and physical dependence. *Life Science.* 18: 1111-1124.

Kaplan HI & Sadock BJ (1998). *Kaplan & Sadocks Synopsis of Psychiatry.* 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins.

Lefkowitz RJ, Hoffman BB & Taylor P (1996). The autonomic and somatic motor nervous system. In LS Goodman, LE Limbrid, PB Milinoff, AG Gilman & JG Hardman (Eds.), *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics.* New York: McGraw-Hill.

Nader K & van der Kooy D (1996). Clonidine antagonizes the aversive effects of opiate withdrawal and the rewarding effects of morphine only in opiate withdrawal rats. *Behavioral Neuroscience.* 110: 389-400.

Markou A, Kosten TR & Koob GF (1998). Neurobiological similarities in depression and drug dependence: A self-medication hypothesis.*Neuropsychopharmacology*18: 135-174.

Nestler EJ (1992). Molecular mechanisms of addiction. *Journal of Neuroscience.* 12: 2439-2450.

Range HP, Dale ML & Ritter JM (1995). *Chemical Transmission and Drug Action in the Central Nervous System.* London: Churchill-Livingstone.

Simon EJ (1997). Opiates: Neurobiology. In JH Lowinson, P Ruiz, Rb Millman & JG Langrod (Eds.) *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook,* 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins.

Tao PL, Liu CF & Tsai HC (1995). Chronic intracerebroventricular administration of morphine down regulates spinal adenosine A1 receptors in rats. *European Journal of Pharmacology.* 278: 233-237.

Ticku MK & Huffman RD (1980). The effects of acute and chronic morphine on GABA receptor binding. *European Journal of Pharmacology.* 68: 97-106.

Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, Vitkun S, Logan J, Gatley SJ, Pappas N, Hitzemann R & Shea CE (1997). Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature* 386: 827-830.

Wise RA, Newton P, Leeb K, Burnette B, Pocock D & Justice Jr JB (1995). Fluctuations in nucleus accumbens dopamine concentration during intravenous cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology.* 120: 10-20.

Zarrindast MR & Oveisi Y (1987). GABA-A and GABA-B receptor sites involvement in rat thermoregulation. *General Pharmacology* 19: 223-226.

Zarrindast MR & Djavadian M (1988). GABA-A antagonists and baclofen analgesia. *General Pharmacology.* 19: 703-706.

Zarrindast MR & Sabetkasai M (1992). Stress induced antinociception and GABAergic mechanism. *Archive Internationales de Pharmacodynamie.* 318: 5-12.

Zarrindast MR, Sabetkasai M & Khakpour Sh (1993). Effects of drug active adenosine receptors on stress induced analgesia in mice. *Archive Internationales de Pharmacodynamie.* 325: 51-60.

Zarrindast MR & Farzin D (1996). Nicotine attenuates naloxone induced jumping behavior in morphine dependent mice. *European Journal of Pharmacology* 298: 1-6.

Zarrindast MR, Nikfar SH & Rezayat M (1998). Cholecystokinin receptor mechanism(s) and morphine tolerance in mice. *Pharmacology & Toxicology.* In press.

Zarrindast MR, Khoshayand MR & Shafaghi B (1999a). The development of cross tolerance between morphine and nicotine in mice. *European Neuropsychopharmacology.* 9: 227-233.

Zarrindast MR & Mousa-Ahmadi E (1999b). Effects of GABAergic system on naloxone induced jumping in morphine dependent mice. *European Journal of Pharmacology.* In press.

Zarrindast MR, Naghipour B, Roushan-Zamir F & Shafaghi B (1999c). Effects of adenosine receptor agents on the expression of morphine withdrawal in mice. *European Journal of Pharmacology.* 369: 17-22.