مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و یکم/شماره ۲۳۲/هفته دوم خرداد ماه ۱۳۹۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۱/۱۹
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱/۲۴

ارزیابی اثرات تحریک و تخریب قشر جلوی پیشانی میانی (Medial Prefrontal Cortex) بر ایجاد اعتیاد به مرفین

پریسا دانش مطلق[۱]، مریم کچویی[۱]، آزاده نورمحمدی[۱]، سپیده فلاحی[۱]، دکتر حجت اله علایی[۲]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: قشر جلوی پیشانی (Prefrontal) از نواحی دخیل در روند اعتیاد است که در قسمت پیشین مغز قرار دارد. یک قسمت مرکزی در قشر جلوی پیشانی موسوم به Medial prefrontal cortex (mPFC) وجود دارد که نقش مهمی در شبکه‌ی سیستم دوپامین (DA) بازی می‌کند. تخریب یا تحریک هسته‌های مغزی از جمله VTA (Ventral tegmental area) که جزء حلقه‌ی پاداش می‌باشد، توانسته است تغییراتی در ایجاد اعتیاد به وجود آورد؛ در صورتی که گزارش‌های قابل قبولی در مورد نقش mPFC در مسیر اعتیاد ارایه نشده است. در این تحقیق، اثرات تخریب و تحریک این ناحیه در ایجاد اعتیاد و کاهش علایم سندرم ترک مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: در این پژوهش، به صورت تصادفی ۶۰ رت نر از نژاد ویستار با وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم انتخاب و به چهار گروه تقسیم بندی شدند. حیوانات سه گروه (شاهد، تحریک هسته و تخریب هسته) برای مدت ۹ روز متوالی، سه روز اول به میزان ۱۰، سه روز دوم ۲۰ و سه روز سوم ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، مرفین دریافت کردند. گروه Sham به جای مرفین، در این مدت ۰/۲ میلی‌لیتر نرمال سالین دریافت می‌کرد. در روز دهم، موش‌ها داخل دستگاه اندازه‌گیری علایم ترک قرار داده شدند. سپس، به هر موش ۱ میلی‌لیتر نالوکسان (۲ mg/kg) تزریق و به مدت ۱ ساعت علایم وی ثبت شد. نتایج با استفاده از آزمون Kruskal-Wallis H مقایسه گردید.

یافته‌ها: تحریک الکتریکی ناحیه‌ی mPFC بروز رفتارهایی همچون پرش، تکان دادن بدن و ایستادن روی پاها را به طور معنی‌داری افزایش داد ($P < ۰/۰۵$) ولی تخریب این ناحیه سبب کاهش معنی‌داری در ایجاد علایم قطع مصرف همچون ایستادن روی پاها و پرش در مقایسه با گروه شاهد شد ($P < ۰/۰۵$)؛ البته در یک گروه نیز موجب افزایش تکان‌دادن بدن شد ($P < ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: در این پژوهش مشخص شد که تخریب الکتریکی mPFC می‌تواند میل به مرفین را کاهش دهد. به احتمال قوی، مکانیسمی که تغییراتی در علایم ترک ایجاد کرد، ناشی از کاهش دوپامین در چرخه‌ی اعتیاد می‌باشد. با تخریب این ناحیه، از غلظت دوپامین کاسته شده و تأثیری قابل قبول در مسیر اعتیاد و پاداش داشته است. در مورد تحریک این ناحیه نیز عکس حالت فوق رخ داده است.

واژگان کلیدی: اعتیاد، مرفین، قشر جلوی پیشانی میانی (mPFC)

ارجاع: دانش مطلق پریسا، کچویی مریم، نورمحمدی آزاده، فلاحی سپیده، علایی حجت اله. **ارزیابی اثرات تحریک و تخریب قشر جلوی پیشانی میانی (Medial Prefrontal Cortex) بر ایجاد اعتیاد به مرفین.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۳۲): ۴۶۵-۴۵۶

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر حجت اله علایی
Email: alaei@med.mui.ac.ir

مقدمه

اعتیاد دارویی یک بیماری مزمن است که مشخصه‌اش تغییراتی در سیستم اعصاب مرکزی (CNS یا Central nervous system) می‌باشد و منجر به میل اجباری به مصرف مواد مخدر می‌شود. عوامل متعدد مانند ژنتیک، محیط و رفتار در خطر ابتلای افراد به اعتیاد نقش دارند. در این حالت، فرد معتاد به رغم وجود اثرات جانبی زیان‌آور مواد مخدر، بی‌وقفه آن را مصرف می‌کند. تحقیقات در این زمینه بیانگر آن است که این فرآیند پاتولوژیک از طریق پروسه‌های ناهنجار یادگیری و تغییر در ناقل‌های شیمیایی آزاد شده از هسته‌های مختلف مغزی ایجاد می‌شود (۳-۱).

این داروها با افزایش سطح دوپامین (DA) به طرق مختلف باعث این فرآیند می‌شوند؛ برای مثال، کوکائین و آمفتامین از طریق بلوک کردن ناقل دوپامین باعث افزایش آن می‌شوند. نیکوتین این عمل را با اثر بر روی گیرنده‌ی عالی پیش‌سیناپسی کولینرژیک انجام می‌دهد. مشاهده شده است که تزریق وریدی کوکائین، مرفین و آمفتامین موجب آزاد شدن بیشتر دوپامین از هسته‌ی Nucleus accumbens (NAc) می‌شود (۵-۴).

اشاره شد که مواد اعتیاد آور بعد از مصرف مکرر موجب افزایش فعالیت لوکوموتور می‌شوند که آن را حساسیت‌های رفتاری (Behavioral sensitization) می‌خوانیم؛ این حالت شامل دو مرحله‌ی بیان (Expression) و القا (Induction) است که القا در هسته‌ی VTA و بیان در هسته‌ی NAc اتفاق می‌افتد (۶).

علاوه بر این، بیان شده است که خود تحریکی الکتریکی در رت موجب افزایش دوپامین در Projectionهای سیناپس‌های مزولیمبیک و مزوکورتیکال می‌شود. همچنین، مطالعات نشان داده است که بلوک کننده‌های گیرنده‌ها باعث کاهش اثر پاداش دهنده‌ی غذا و خود تزریقی می‌شود (۷).

از طرف دیگر، تحقیقات نشان داده است که بین قشر جلوی پیشانی موسوم به Medial prefrontal cortex (mPFC) و بخش‌های ساب کورتیکال دوپامین ارتباط وجود دارد. PFC از سه قسمت تشکیل شده است که شامل Eye field قدامی (Frontal)، جانبی (Lateral) و میانی (Medial) می‌باشد. در این بین، mPFC یک قسمت از چرخه‌ی تحریک است که همراه با هسته‌ی NAc در رفتارهای پاداشی منجر به اعتیاد نقش دارد (۸).

mPFC نورون‌های آوران دوپامینرژیک را از VTA می‌گیرد؛ بنابراین، شامل یک قسمت از سیستم دوپامینرژیک مزوکورتیکال می‌باشد. mPFC علاوه بر آن، Projectionهای گلوتامات را هم به VTA و هم به NAc می‌فرستد (۹).

یکی از مهم‌ترین Projectionهای دوپامینرژیک که روی سیستم دوپامینرژیک مزواکومبنس اثر می‌گذارد، از mPFC منشأ می‌گیرد (۶). همچنین، نورون‌های آوران گلوتامینرژیک به mPFC با نورون‌های آوران دوپامینرژیک مسیر منسجمی را تشکیل می‌دهند و خروجی نهایی از mPFC به مقدار فعالیت این نورون‌ها که به نورون‌های پیرامیدال Project می‌شوند، وابسته است (۱۰).

mPFC ارتباطات متقابل با بسیاری از ساختارهایی که به آن عصب می‌دهند، دارد؛ به خصوص Projectionهای آوران به mPFC شامل قسمت‌هایی در چرخه‌ی تحریک است که در رفتارهای هدفمند

نقش دارند (۸).

مطالعاتی در زمینه‌ی نقش mPFC در اعتیاد انجام شده است که نتایج آن‌ها گاهی متناقض می‌باشد.

Blouin و همکاران نشان دادند که تخریب mPFC در رت‌های معتاد شده با مرفین از رفتارهای انگیزشی جلوگیری می‌کند و می تواند موجب تغییراتی در یادگیری ترجیح مکانی ایجاد نماید (۶).

Ventura و همکاران نیز نشان دادند که امکان شرکت انتخابی نوراپی‌نفرین آزاد شده از PFC در سیستم پاداش و Reinstatement وجود دارد (۱۱). مرفین آزاد شدن دوپامین و نوراپی‌نفرین را در mPFC و آزاد شدن دوپامین را در NAc افزایش می‌دهد؛ این نتایج از طریق میکرودیالیز به دست می‌آید. همچنین آسیب به mPFC اگر پیش از شرطی شدن باشد، از مصرف مواد روان‌گردان پیش‌گیری می‌کند ولی اگر پس از شرطی شدن باشد، روی جلوگیری از رفتارهای اعتیادی اثری ندارد (۱۲).

تحقیقات انجام شده بیانگر آن است که علاوه بر تغییر اثرات مرفین توسط ناحیه‌ی mPFC، مواد دیگری از قبیل کوکائین و آمفتامین نیز می‌تواند تحت تأثیر این ناحیه قرار گیرد؛ این تغییرات می‌تواند شبیه به داروهایی باشد که موجب تثبیت بعضی از رفتارهای آزمایشگاهی می‌شود (۴).

بنابراین، با توجه به گزارش‌های متناقض مبنی بر نقش مؤثر mPFC بر مواد اعتیاد آور و به منظور روشن شدن نقش دقیق آن در اعتیاد به مرفین و یا تغییر در علایم ترک آن، در این مطالعه بر آن شدیم تا نقش تحریک و تخریب mPFC را در اعتیاد به مرفین، که یکی از مواد مخدر رایج در کشور ما می‌باشد، بررسی کنیم.

روش‌ها

در این پژوهش، ۶۰ رت نر از نژاد ویستار با نام علمی Ratus norvegicus albinus به صورت تصادفی انتخاب شدند. رت‌ها میانگین وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم داشتند و در طول دوره‌ی نگهداری قبل از شروع آزمایش، آب و غذا به صورت آزاد در اختیار آن‌ها بود.

حیوانات به صورت تصادفی به چهار گروه پانزده تایی به این شرح تقسیم شدند: گروه شاهد که بدون هیچ نوع جراحی به مدت ۱۰ روز مرفین صفاقی دریافت کرد؛ گروه Sham که پس از بیهوشی، جراحی انجام و الکترود روی هسته گذاشته شد؛ گروه آزمون ۱ که همانند گروه Sham جراحی شد و پس از قرار دادن الکترود روی هسته، با شدت جریان کمتر از ۲۰۰ میکرو ولت تحریک انجام گرفت؛ و گروه آزمون ۲ که همانند Sham جراحی شد و سپس هسته با شدت جریان بالا تخریب الکتریکی گردید.

نحوه‌ی جراحی بدین صورت بود که پس از بیهوشی با تزریق داخل صفاقی کتامین (۵۰ mg/kg) و زایلازین (۰/۱۵ mg/kg)، حیوان روی دستگاه استریوتاکس قرار گرفت و با ایجاد شکاف پوستی در خط وسط سر و برداشتن بافت‌های اضافی از سطح جمجمه، نقطه‌ی Bregma به عنوان مرجع انتخاب و با استفاده از اطلس Paxinos نقطه‌ی ورود الکترود با مختصات (AP = ۳ mm، L = ۰/۴ mm و V = ۲/۵ mm) مشخص شد؛ در ادامه، توسط دستگاه استریوتاکس الکترود به هسته‌ی mPFC مغز وارد شد.

جهت ایجاد تحریک و تخریب الکتریکی، از یک الکترود یک قطبی از جنس استنلس استیل با قطر ۵۰۰ میکرومتر و طول تقریبی ۲/۵ سانتی‌متر استفاده

شد. با توجه به این که سایر نقاط الکترود با استفاده از میکروپیپت شیشه‌ای به وسیله‌ی دستگاه میکروپولر عایق بندی شده بود، جریان فقط از نوک الکترود می‌توانست به بافت برسد. برای تخریب، جریان الکتریکی کاتدی تک فاز با شدت ۱/۵ میلی‌آمپر و تواتر ۶۴ ثانیه به وسیله‌ی دستگاه تحریک کننده به هسته‌ی mPFC انتقال داده شد. برای تحریک نیز جریان با شدت ۲۰۰ میکرو ولت به هسته انتقال داده شد.

جهت اطمینان از میزان جریان انتقال یافته به بافت، قبل از انتقال جریان، میزان آن توسط دستگاه اوسیلوسکوپ کنترل شد. عبور مستقیم جریان از مغز، تجزیه‌ی الکتریکی در نوک آن را به دنبال دارد؛ در نتیجه، سلول‌های مغزی مجاور نابود شده، یک ضایعه‌ی الکترولیتیک به وجود می‌آید. در این تکنیک، ناحیه‌ی کروی شکلی از ضایعه به وجود می‌آید که اندازه‌ی آن به طور عمده، به اندازه‌ی نوک الکترود، شدت و مدت جریان بستگی دارد. بعد از ایجاد ضایعه، الکترود از مغز حیوان خارج شد. در انتهای آزمایشات، برای شناسایی موقعیت الکترود از رنگ‌آمیزی کریستال ویولت و روش بافت شناسی مربوط استفاده گردید.

سپس، رت‌ها به قفس‌های انفرادی منتقل شدند و به مدت سه روز تحت مراقبت قرار گرفتند؛ طی همین زمان، با تزریق ۰/۴ میلی‌لیتر سفازولین به حیوان، از عفونت‌های احتمالی جلوگیری شد.

سه گروه ۱۵تایی از حیوانات شامل گروه‌های شاهد، آزمون ۱ و آزمون ۲، به مدت ۹ روز متوالی، در دوزهای افزایشی سه روز اول به میزان ۱۰، سه روز دوم ۲۰ و سه روز سوم ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، مرفین هیدروکلراید صفاقی دریافت کردند.

در روز دهم، رت‌ها به صورت انفرادی در داخل محفظه‌ای از جنس فایبر گلاس به ابعاد ۵۰ × ۵۰ × ۵۰ cm گذاشته شدند. بعد از ۵ دقیقه، جهت سازش با محیط جدید، نالوکسان هیدروکلراید به مقدار ۲ mg/kg به صورت داخل صفاقی به رت‌ها تزریق و بلافاصله طی مدت ۴۰ دقیقه، علایم سندرم ترک ناگهانی شامل بلند شدن روی پاها، پرش، تکان دادن بدن، اسهال، دندان قروچه و کشیدن بدن شمارش و یادداشت شد. سندرم ترک ناگهانی به عنوان معیاری برای نشان دادن وابستگی فیزیکی به مرفین به وسیله‌ی تزریق نالوکسان هیدروکلراید در رت‌ها به کار گرفته شد.

در این تحقیق، برای ارزیابی نتایج به دست آمده از آزمون Kruskal-Wallis H استفاده شد.

یافته‌ها

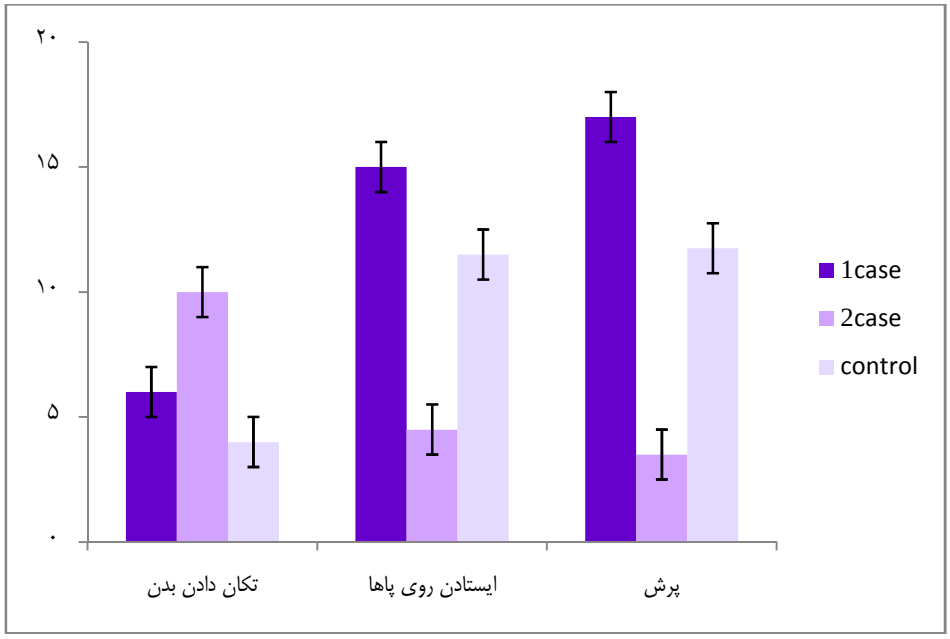
نتایج مشاهدات نشان داد که پس از تزریق نالوکسان، بروز علایم سندرم قطع مصرف مورد بررسی مانند پرش و دندان قروچه در گروه شاهد با اختلاف معنی‌داری نسبت به گروه دریافت کننده‌ی سالین بیشتر بود ($P < ۰/۰۵$).

در نمودار ۱ اثر تحریک و تخریب الکتریکی ناحیه‌ی mPFC بر میانگین بروز علایم سندرم قطع مصرف نشان داده شده است؛ مشاهده می‌شود که میانگین پرش در گروه تحریک الکتریکی به شکل معنی‌داری نسبت به گروه شاهد بیشتر بوده است ($P < ۰/۰۵$).

همچنین بر اساس نمودار ۲، تحریک الکتریکی بروز رفتارهایی همچون تکان دادن بدن و ایستادن

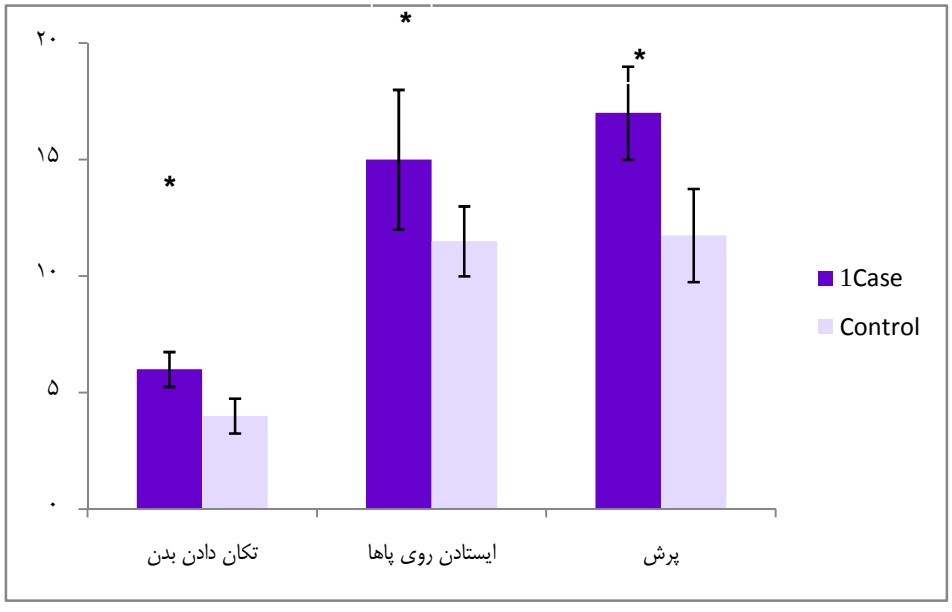
روی پاهـــا را بـــه طـــور معنـــی‌داری افـــزایش داد ($P < ۰/۰۵$).

نمودار ۳ نشان می‌دهد که تخریب الکتریکی ناحیه‌ی mPFC سبب کاهش معنـی‌دار در ایجـاد علایمـی نظیـر ایستادن روی پاها و پرش و افـزایش معنـی‌دار در تکـان دادن بدن در مقایسه با گروه شاهد شد ($P < ۰/۰۵$).



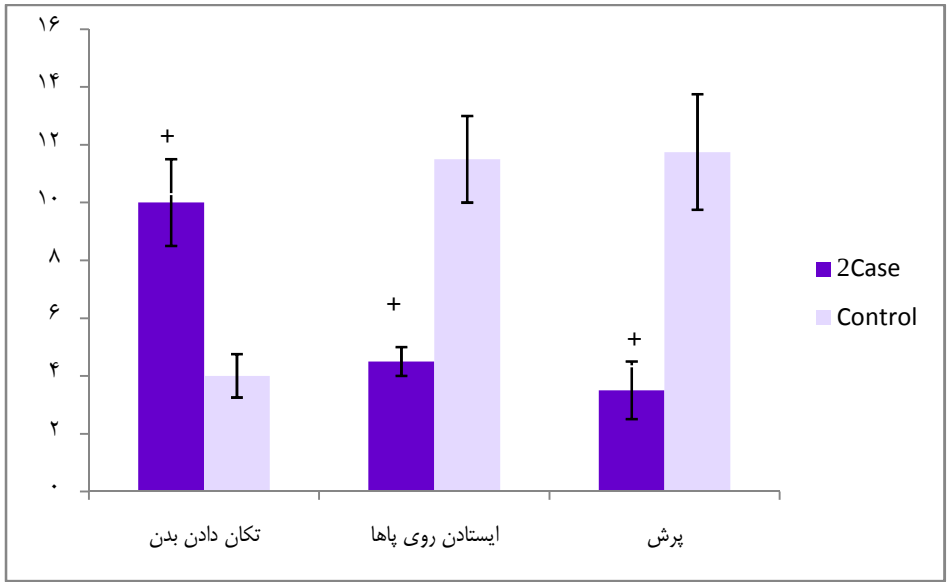
نمودار ۱. مقایسه‌ی میانگین علایم ترک در سه گروه مساوی (n = ۱۵) شاهد، آزمون ۱ (تحریک) و آزمون ۲ (تخریب)

*** P < ۰/۰۵**



نمودار ۲. مقایسه‌ی میانگین علایم ترک در دو گروه مساوی (n = ۱۵) شاهد و آزمون ۱ (تحریک)

*** P < ۰/۰۵**



نمودار ۳. مقایسه‌ی میانگین علایم ترک در دو گروه مساوی (n = ۱۵) شاهد و آزمون ۲ (تخریب)

*** P < ۰/۰۵**

بحث

mPFC به عنوان قسمتی از سیستم دوپامینرژیک مزوکورتیکولیمبیک، ورودی غالب دوپامینرژیک را از VTA دریافت می کند و به طور متناوب به VTA و NAc، که به عنوان محتوای اصلی سیستم پاداش مغزی تلقی می‌شوند، می‌فرستد (۱۳). از آن جایی که اثرات پاداشی و تقویتی مرفین برای ایجاد رفتار جستجوی دارو به وسیله‌ی افزایش رها سازی دوپامین در NAc رخ می‌دهد (۱۱) و با حذف انتخابی آوران‌های نورآدرنرژیک mPFC، افزایش رها سازی دوپامین در NAc متوقف می‌شود، می‌توان گفت که نوراپی‌نفرین mPFC برای ایجاد اثرات پاداشی مرفین و تقویت و رها شدن دوپامین مزواکومبنس ضروری است. در واقع، مرفین جریان نوراپی‌نفرین را در mPFC افزایش می‌دهد؛ این مورد، شرط لازم برای تحریک رها شدن دوپامین در NAc توسط مرفین است (۱۴، ۱۱).

از جمله آزمایش‌هایی که جهت بررسی ویژگی‌های پاداشی داروها و میزان ارتباط نواحی مختلف مغزی با اثرات پاداشی انجام می‌شود، آزمایش‌های مربوط به تحریک و یا تخریب هسته‌ها و نواحی مختلف مغزی است که به صورت الکتریکی و یا شیمیایی صورت می‌گیرد.

مطالعاتی که پیشتر در رابطه با تحریک الکتریکی یا تخریب شیمیایی mPFC انجام گرفته، اغلب متمرکز بر داروهایی مانند کوکائین و آمفتامین بوده است و هیچ کدام به ارزیابی رفتاری میل به مرفین پس از تخریب mPFC نپرداخته است.

در این مطالعه، اثر تحریک و تخریب الکتریکی بر علایم محرومیت از مرفین بررسی شد. در مطالعه‌ی ما، تخریب الکتریکی ناحیه‌ی mPFC به طور معنی‌داری تعدادی از علایم سندرم ترک مصرف را کاهش داد؛ تحریک الکتریکی این ناحیه نیز توانست این کاهش را تعدیل کرده، برخی علایم را افزایش

دهد. این نتایج با یافته‌های حاصل از مطالعات انجام شده‌ی قبلی مطابقت دارد که در آن‌ها نیز، تخریب الکتریکی ناحیه‌ی mPFC بعضی از علایم سندرم محرومیت از مرفین را کاهش و تحریک الکتریکی ناحیه mPFC بعضی از علایم را افزایش داده بود (۱۲).

در مطالعات گذشته، علاوه بر تغییر اثرات مرفین توسط ناحیه‌ی mPFC، مواد دیگری از قبیل کوکائین و آمفتامین نیز تحت تأثیر این ناحیه قرار گرفته است؛ این تغییرات می‌تواند شبیه به داروهایی باشد که موجب تثبیت بعضی از رفتارهای آزمایشگاهی می‌شود (۴).

با توجه به نتایج مطالعه‌ی حاضر، علاوه بر تأیید نتایج مطالعات قبلی می‌توان احتمال داد که ناحیه‌ی mPFC یکی از محل‌های احتمالی برای اثر تحریک و تخریب الکتریکی و تداخل با سیستم اوپیوییدی باشد؛ چرا که در این ناحیه، نورون‌های آوران دوپامینرژیک و گلوتامینرژیک مسیر منسجمی را تشکیل می‌دهند که خروجی نهایی آن‌ها از ناحیه‌ی mPFC است (۱۰). نکته‌ی دیگر این که ناحیه‌ی mPFC و به ویژه، Projectionهای آوران در این ناحیه (۸)، در بروز علایم سندرم محرومیت از مرفین نقش بسیار زیادی دارند.

به نظر می‌رسد که در تحقیق ما، کاهش علایم سندرم ترک مصرف در گروه تخریب الکتریکی نسبت به گروه‌های دیگر، ناشی از کاهش میل و رفتار جستجوگری باشد که در اثر تخریب ناحیه‌ی mPFC ایجاد شده و در تحریک الکتریکی عکس آن به وقوع پیوسته است.

مراکز مربوط به حس خوشایند اغلب با رشته‌های ارسالی نورآدرنرژیک و دوپامینرژیک در دسته‌جات مغز پیشین و همچنین با پایانه‌هایی در کورتکس PFC مرتبط است.

مواد ایجاد کننده‌ی اعتیاد می‌توانند رها کردن ناقلان عصبی معین یا فعالیت آن‌ها در سطح گیرنده را در سیستم پاداش تحریک کنند. دوپامین یک نقش کلیدی در رفتار پاداش، انگیزش و اعتیاد بازی می‌کند. سیستم دوپامینرژیک درون mPFC نقش مهمی در ویژگی‌های تقویتی (Reinforcing) کوکائین نیز ایفا می‌کند (۱۵).

انتقال سیناپسی دوپامینرژیک در نوکلئوس اکومبنس در طول فعالیت‌های پاداشی طبیعی مانند غذا خوردن، نوشیدن و فعالیت جنسی، همان گونه که بعد از تزریق مواد اعتیادآور افزایش می‌یابد، دچار افزایش می‌شود (۱۶).

نتایج همه‌ی این مطالعات و یافته‌های حاصل از مطالعه‌ی حاضر، تداخل تحریک الکتریکی با سیستم اوپیوییدی را نشان می‌دهد.

McGregor و همکاران با تخریب دوطرفه‌ی mPFC توسط ۶ـ هیدروکسی دوپامین، اثر تخریب روی رفتار خودتزریقی کوکائین در ۲ دوز دارویی را گزارش کردند. در این مطالعه، در دوزهای بالا (۱/۵ mg/kg)، تخریب هیچ اثری بر روی خودتزریقی کوکائین (در مقایسه با گروه شاهد) نداشت اما، در دوزهای پایین (۰/۰۹ mg/kg و ۰/۱۹) تخریب باعث افزایش قابل توجهی در تعداد پاسخ‌ها برای به دست آوردن تقویت ناشی از خودتزریقی شد. در همان تحقیق، یک کاهش نوروشیمیایی قابل توجه در سطوح دوپامین mPFC (۵۷ درصد) و ۴-۳ دی‌هیدروکسی فنیل (DOPAC) (۵۳ درصد)، بدون هیچ تغییری در سطح نوراپی‌نفرین یا سروتونین

مشاهده شد. در مقابل، هیچ اثری روی سطوح دوپامین و DOPAC در نوکلئوس اکومبنس و استریاتوم ملاحظه نشد (۱۷).

مشخص شده است که محتوای زیادی از دوپامین در روزهای ۴ تا ۵، ۱۰ تا ۱۲ و ۳۲ تا ۳۶ بعد از تزریق ۶ـ هیدروکسی دوپامین و تخریب mPFC، نسبت به نوراپی‌نفرین و سروتونین کاهش می‌یابد. همچنین، تخریب PFC با ۶ـ هیدروکسی دوپامین، حذف فوری و بلند مدت مونوآمین‌های این ناحیه، به ویژه دوپامین، را بدون افزایش متابولیسم دوپامین پایه (Basal) در استریاتوم و نوکلئوس اکومبنس به دنبال دارد (۱۸).

به احتمال زیاد، در مطالعه‌ی ما نیز تخریب الکتریکی ناحیه‌ی mPFC از اثرات رهایش دوپامین در حلقه‌ی پاداش جلوگیری کرده است.

تنها یک مطالعه، اثر تخریب Excitoxic (مرگ سلولی با ایجاد مسمومیت) mPFC را روی خودتزریقی دارو بررسی کرده و نشان داده است که تخریب mPFC با ایبوتونیک اسید، اثری روی مصرف خوراکی اتانول ندارد (۱۹).

تخریب Projection دوپامین از mPFC در رت، ویژگی‌های تقویتی مثبت کوکائین تزریق شده به صورت سیستمیک را کاهش می‌دهد (۲۰). این مداخلات نیز تداخل تخریب الکتریکی با سیستم اوپیوییدی را نشان می‌دهند؛ به طوری که در این پژوهش، با تخریب mPFC میزان فعالیت رت‌ها کاهش یافت و تمایل برای دریافت مرفین نیز کاسته شد.

داده‌های موجود به قوت پیشنهاد می‌کنند که mPFC یک قسمت از چرخه‌ی پاداش مغزی است و نقش آن در پاداش برای همه‌ی داروها و تحت همه‌ی شرایط آزمایشگاهی به یک صورت نیست. به نظر می‌رسد که mPFC برای اثرات پاداشی کوکائین بسیار مهم باشد؛ در حالی که در پاداش برای آمفتامین دخالتی ندارد (۲۱). در تحقیق ما به نظر می‌رسد که mPFC در اثرات پاداشی مرفین نیز دخالت داشته باشد.

References

1. Bimpisidis Z, De Luca MA, Pisanu A, Di CG. Lesion of medial prefrontal dopamine terminals abolishes habituation of accumbens shell dopamine responsiveness to taste stimuli. Eur J Neurosci 2013; 37(4): 613-22.
2. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, et al. Neurotransmitters: Neuroscience. 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2001. p. 138.
3. Alaei H, Huotari M, Piepponen PT, Ahtee L, Hanninen O, Manniesto PT. Morphine releases glutamate through AMPA receptors in the ventral tegmental area: a microdialysis study in conscious rats. Med J I R Iran 2003; 17(3): 225-31.
4. Kandel E, Schwartz J, Jessell T. Principles of neural science. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2000.
5. Rajaei Z, Alaei H, Nasimi A, Amini H, Ahmadiani A. Ascorbate reduces morphine-induced extracellular DOPAC level in the nucleus accumbens: A microdialysis study in rats. Brain Res 2005; 1053(1-2): 62-6.
6. Blouin AM, Han S, Pearce AM, Cheng K, Lee JJ, Johnson AW, et al. Role of medial prefrontal cortex Narp in the extinction of morphine conditioned place preference. Learn Mem 2013; 20(2): 75-9.
7. Alaei H, Pourshanazari AA, Rafati A. Electrical stimulation of nucleus raphe dorsalis changes morphine self-administration and withdrawal symptoms in rats. Pathophysiology 2002; 9(1): 1.
8. Steketee JD. Neurotransmitter systems of the medial prefrontal cortex: potential role in sensitization to psychostimulants. Brain Res Brain Res Rev 2003; 41(2-3): 203-28.
9. Shahidani S, Reisi P, Naghdi N, Alaei H,

Ramshini E. Lesion of medial prefrontal cortex reduces morphine-induced extracellular dopamine level in the ventral tegmental area: a microdialysis study in rats. Pharmacol Biochem Behav 2012; 102(1): 77-81.

10. Yang CR, Seamans JK, Gorelova N. Developing a neuronal model for the pathophysiology of schizophrenia based on the nature of electrophysiological actions of dopamine in the prefrontal cortex. Neuropsychopharmacology 1999; 21(2): 161-94.

11. Ventura R, Alcaro A, Puglisi-Allegra S. Prefrontal cortical norepinephrine release is critical for morphine-induced reward, reinstatement and dopamine release in the nucleus accumbens. Cereb Cortex 2005; 15(12): 1877-86.

12. Hao Y, Yang J, Sun J, Qi J, Dong Y, Wu CF. Lesions of the medial prefrontal cortex prevent the acquisition but not reinstatement of morphine-induced conditioned place preference in mice. Neurosci Lett 2008; 433(1): 48-53.

13. Tzschentke TM. The medial prefrontal cortex as a part of the brain reward system. Amino Acids 2000; 19(1): 211-9.

14. Ventura R, Cabib S, Alcaro A, Orsini C, Puglisi-Allegra S. Norepinephrine in the prefrontal cortex is critical for amphetamine-induced reward and mesoaccumbens dopamine release. J Neurosci 2003; 23(5): 1879-85.

15. McGregor A, Roberts DC. Effect of medial prefrontal cortex injections of SCH 23390 on intravenous cocaine self-administration under both a fixed and progressive ratio schedule of reinforcement. Behav Brain Res 1995; 67(1): 75-80.

16. Vetulani J. Drug addiction. Part II. Neurobiology of addiction. Pol J Pharmacol 2001; 53(4): 303-17.

17. McGregor A, Baker G, Roberts DC. Effect of 6-hydroxydopamine lesions of the medial prefrontal cortex on intravenous cocaine self-administration under a progressive ratio schedule of reinforcement. Pharmacol Biochem Behav 1996; 53(1): 5-9.

18. Bubser M. 6-Hydroxydopamine lesions of the medial prefrontal cortex of rats do not affect dopamine metabolism in the basal ganglia at short and long postsurgical intervals. Neurochem Res 1994; 19(4): 421-5.

19. Hansen S, Fahlke C, Hard E, Thomasson R. Effects of ibotenic acid lesions of the ventral striatum and the medial prefrontal cortex on ethanol consumption in the rat. Alcohol 1995; 12(5): 397-402.

20. Isaac WL, Nonneman AJ, Neisewander J, Landers T, Bardo MT. Prefrontal cortex lesions differentially disrupt cocaine-reinforced conditioned place preference but not conditioned taste aversion. Behav Neurosci 1989; 103(2): 345-55.

21. Leccese AP, Lyness WH. Lesions of dopamine neurons in the medial prefrontal cortex: effects on self-administration of amphetamine and dopamine synthesis in the brain of the rat. Neuropharmacology 1987; 26(9): 1303-8.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 07.02.2013
Vol. 31, No. 232, 2nd Week, June 2013
Accepted: 12.04.2013

Evaluation of Medical Prefrontal Cortex (mPFC) Stimulation and Destruction Effects on Addiction to Morphine

Parisa Danesh Motlagh[1], Maryam Kachuei[1], Azadeh Noormohamadi[1], Sepideh Falahi[1], Hojjatallah Alaei PhD[2]

Original Article

Abstract

Background: Prefrontal cortex is one part of the regions contributed to addiction process and located at the frontal lobe of the brain. There is a central part of frontal lobe called medial prefrontal cortex (mPFC) plays an important role in the dopamine system network. The destruction or stimulation of cerebral nuclei such as ventral tegmental area (VTA) which is a part of the reward circuite can change the process of addiction. There is no evidence on clear role of mPFC in addiction; this research tried to determine the effects of destruction or stimulation of mPFC on producing addiction and reducing the signs of withdrawal syndrome.

Methods: 60 male Wistar rats weighing 250-300 g were randomly selected and divided into four groups. The animals in tree groups (control, stimulated mPFC and destructed mPFC) received morphine for nine consecutive days as follow: 10 mg/kg for the first, 20 mg/kg for the second, and 40 mg/kg for third three-days. The Sham group received 0.2 cc normal saline instead of morphine during the same period. On the tenth day, the withdrawal syndrome signs were measured. Each rat received 1 cc naloxone and the signs were recorded for one hour and compared through Kruskal-Wallis H test.

Findings: The electrical stimulation of mPFC increased behaviors such as jumping, shaking the body and standing significantly ($P < 0.05$), whereas the destruction of mPFC significantly reduced withdrawal signs, such as standing and jumping compared to the control group ($P < 0.05$); in one group, the shaking increased significantly ($P < 0.05$).

Conclusion: This research showed that electrical destruction of mPFC could decrease tendency to morphine. The most probable mechanism prevented an increase in withdrawal signs should be a decrease in the reward level induced by dopamine decrease in addiction cycle; the destruction of mPFC decreased dopamine concentration with acceptable effects on addiction and reward. The reverse occurred with the stimulation of that region.

Keywords: Addiction, Morphine, Medial prefrontal cortex (mPFC)

Citation: Danesh Motlagh P, Kachuei M, Noormohamadi A, Falahi S, Alaei H. **Evaluation of Medical Prefrontal Cortex (mPFC) Stimulation and Destruction Effects on Addiction to Morphine.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(232): 456-65

* This paper is derived from a medical doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

1- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Hojjatallah Alaei PhD, Email: alaei@med.mui.ac.ir