

اثر زولپیدم بر پیدایش وابستگی به مورفین به روش CPP در موش‌های سوری نر بالغ

سیدابراهیم حسینی*، حیدر آقابابا^۱، گوهر عواطفی‌نژاد^۳

چکیده

این پژوهش با هدف بررسی اثر داروی ضداضطرابی زولپیدم بر پیدایش وابستگی به مورفین به روش CPP در موش‌های سوری نر بالغ انجام شد. نمونه‌ی مورد مطالعه شامل ۵۶ سر موش سوری نر بالغ با وزن تقریبی ۳۵-۳۰ گرم و سن حدوداً ۸۰ روزه بود که به گروه‌های کنترل، شاهد و ۵ گروه تجربی تیمار با مورفین، تیمار با زولپیدم با دوز حداقل و حداکثر و تیمار با مورفین+زولپیدم با دوز حداقل و تیمار با مورفین+زولپیدم با دوز حداکثر تقسیم گردیدند. از مورفین برای ایجاد وابستگی و از زولپیدم به عنوان یک داروی آرام‌بخش و ضداضطراب استفاده شد و برای تشخیص ایجاد وابستگی از روش ترجیح مکان شرطی (یا به اختصار CPP) استفاده گردید. داده‌های به دست آمده با کمک آزمون تی مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نتایج نشان داد که بین گروه کنترل و شاهد اختلاف معنی‌داری در ترجیح مکان خاصی وجود ندارد و همچنین بین گروه کنترل با گروه تجربی تیمار با زولپیدم نیز اختلاف معنی‌داری در ترجیح مکان خاصی وجود ندارد. اما بین گروه کنترل و گروه تیمار با مورفین اختلاف معنی‌داری در ترجیح مکان دریافت مورفین مشاهده گردید و بین گروه تیمار با زولپیدم با دوزهای حداقل و حداکثر+مورفین نسبت به گروه تیمار با مورفین به تنهایی کاهشی معنی‌داری در ترجیح مکانی مشاهده شد. با توجه به یافته‌های پژوهش، به نظر می‌رسد که زولپیدم به عنوان آگونیست گیرنده‌های GABA از طریق مهار مسیرهای دوپامینرژیک باعث کاهش ترجیح مکان شرطی (CPP) القاء شده با مورفین می‌گردد.

واژه‌های کلیدی:

وابستگی به مورفین، زولپیدم، روش ترجیح مکان شرطی (یا به اختصار CPP).

۱- دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت، مرودشت، ایران.

۲- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارسنجان، ارسنجان، ایران.

۳- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارسنجان، ارسنجان، ایران.

مقدمه

اعتیاد به مواد مخدر یکی از مشکلات اجتماعی بین نسل جوان در سراسر دنیا می‌باشد. ترکیبات اوپیویدی همانند مورفین و هرویین از شایع‌ترین ترکیباتی هستند که مورد سوء استفاده دارویی قرار می‌گیرند (گوبین، لین و هاوبنگ^۱، ۲۰۰۷). اعتیاد زمانی رخ می‌دهد که الگوی رفتاری اجباری در مصرف دارو ایجاد گردد و شخص اشتیاق مهارناپذیری به دارو پیدا کند (کوستن و جورج^۲، ۲۰۰۲). مورفین به خاطر خاصیت دردزدایی مصرف پزشکی نیز دارد. اما به علت اثری که در تغییر خلق و خو و کاهش اضطراب دارد مصارف سوء فراوانی پیدا کرده است. مورفین از طریق گیرنده‌های اوپیویدی مو، کاپاودلتا اثرات خود را اعمال کرده و فعال شدن این گیرنده‌ها منجر به کاهش آدنوزین مونوفسفات حلقوی و افزایش خروج یون‌های پتاسیم و کاهش ورود یون‌های کلسیم به داخل سلول می‌شود (فانگ، وانگ، نینگ و جین^۳، ۲۰۰۹؛ لینگفورد-هیوس و همکاران^۴، ۲۰۰۴؛ سارجنت، دی، میلر و استیل^۵، ۲۰۰۸). مورفین و اکثر داروهای اعتیادآور دستگاه‌های پاداش مغز را بیش از حد تحریک کرده و در واقع این داروها باعث فعالیت شدید سیستم دوپامینی مزولیمبیک مغز می‌شوند (دونالد و لامبرت^۶، ۲۰۰۸). مصرف مکرر مورفین و یا هرویین و کوکائین موجب پرکاری یا حساسیت شدید نورون‌های دوپامینی سیستم مزولیمبیک می‌گردند (زیاولی، هوانگ، سیلو و ژنگون^۷، ۲۰۰۹).

مطالعات نشان داده‌اند که مخدرها بر سیستم‌های گاباژریک در ناحیه تگمنتوم شکمی^۸ (VTA) و هسته آکومبنس^۹ (NAC) تأثیر مهاری دارند (زی، فولر و استین^{۱۰}، ۱۹۹۸). در مغز سه نوع گیرنده گابا به نام $GABA_A$ ، $GABA_B$ و $GABA_C$ شناسایی شده‌اند و گیرنده‌های $GABA_A$ از طریق کانال‌های کلر، واسطه‌ی مهار سیناپسی سریع می‌شوند. در حالی که گیرنده‌های $GABA_B$ از طریق پروتیین‌ها به کانال پتاسیم متصل و باعث اثرات ادامه‌دار گابا در سیستم عصبی مرکزی می‌گردند (کوو، موس و پنگلوس^{۱۱}، ۲۰۰۰؛ لی، کاردی و موزر^{۱۲}، ۲۰۰۴). زولپیدم

1 - Guobin, Lin & Haobang

2 - Kosten & George

3 - Fang, Wang, Ning, Yan & Jin

4 - Lingford^o Hughes et al

5 - Sargeant, Day, Miller & Steel

6 - Donald & Lambert

7 - Xiaoli, Hong, Silu & Zhengwen

8 - Ventral Tegmentum Area

9 - Nucleus Accumbens

10 - Xi, Fuller & Stein

11 - Couve, Moss & Pangalos

12 - Li, Qadri & Moser

یک داروی خواب‌آور غیربنزودیازپینی است که به نام تجاری Ambein مشهور است و آگونیست گابا می‌باشد و از نظر شیمیایی یک ایمیدازوپیریدین است که تمایل زیادی جهت اتصال به گیرنده‌های $GABA_A$ در سیستم عصبی مرکزی دارد (کاتزونگ، مسترز و ترور^۱، ۲۰۰۹). ترجیح مکان شرطی^۲ (یا به اختصار CPP) یکی از مشهورترین روش‌های تجربی برای اندازه‌گیری اثرات پاداش دهنده داروهای اعتیادآور می‌باشد (کار، فیبیگر و فیلیپس^۳، ۱۹۸۹). مطالعات نشان داده‌اند که به دنبال بی‌نصیب کردن موش‌های صحرایی از غذا، حیوان بخشی را که قبلاً با غذا جفت شده بود را ترجیح می‌دهد (بوینس و پالماتیر^۴، ۲۰۰۴). CPP حالت آزاردهنده و بی‌زاری را نیز نشان می‌دهد (موچا^۵، ۱۹۸۷؛ سوزوکی، ایشی، زودا، مائدا و میساوا^۶، ۱۹۹۶).

به علت درگیر بودن تعداد بسیاری از انسان‌ها در سراسر جهان به بیماری اعتیاد و مصرف روزافزون از داروهای ضداضطراب مختلف از جمله زولپیدم، این پژوهش با هدف بررسی اثر زولپیدم در پیدایش وابستگی به مورفین به روش CPP در موش‌های سوری نر بالغ صورت گرفته است تا با انجام تحقیقات تکمیلی بر روی نمونه‌های انسانی بتوان از نتایج آن در درمان اختلالاتی نظیر بیماری اعتیاد از آن بهره جست.

مواد و روش‌ها

این یک مطالعه تجربی است که در سال ۱۳۹۰ با همکاری بخش بیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان بر روی ۵۶ سر موش سوری نر بالغ با وزن تقریبی ۳۵-۳۰ گرم و با سن ۸۰ روزه که به گروه‌های ۸ تایی شامل گروه‌های کنترل یا فاقد تیمار، شاهد که روزانه تنها ۱ سی سی آب مقطر به صورت تزریق زیرجلدی دریافت می‌داشتند و گروه‌های تجربی زولپیدم با دوز حداقل ۴/۵mg/kg و زولپیدم با دوز حداکثر ۹mg/kg و مورفین با دوز ۱۰mg/kg و زولپیدم با دوز حداقل+مورفین و زولپیدم با دوز حداکثر+مورفین بود. در این تجربه حیوانات مورفین را به صورت تزریق زیرجلدی و زولپیدم را به صورت تزریق درون صفاقی دریافت داشتند. حیوانات مورد مطالعه در این پژوهش از آب و غذای فشرده مخصوص حیوانات بدون هیچ محدودیتی برخوردار بوده و در شرایط نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و در دمای 20 ± 2 درجه سانتی‌گراد نگهداری گردیدند. پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حمایت حیوانات آزمایشگاهی

- 1 - Katzung, Masters & Trevor
- 2 - Conditioned Place Preference (CPP)
- 3 - Carr, Fibiger & Phillips
- 4 - Bevins & Palmatier
- 5 - Mucha
- 6 - Suzuki, Ise, Tsuda, Maeda & Misawa

انجام گردید و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید. داروهای مورد استفاده در این تحقیق تهیه شده از شرکت سبحان دارو بود.

همچنین برای انجام تست CPP از جعبه‌ای به ابعاد $15\text{cm} \times 30\text{cm} \times 15\text{cm}$ که به دو بخش مساوی تقسیم شده و با یک بخش میانی که نقش راهرو را ایفا می‌نماید، استفاده شد این جعبه دارای یک بخش با دیوارها و کف سفید و بخش دیگر با دیوارها و کف سیاه و از جنس پلکسی کلاس می‌باشد. برای انجام CPP سه مرحله پیش شرطی، شرطی و پس شرطی وجود دارد. در مرحله پیش شرطی برای مدت یک روز تمام موش‌ها بدون تزریق یکی یکی به مدت ۱۰ دقیقه داخل جعبه گذاشته شدند و آن‌ها می‌توانستند به هر دو بخش جعبه بدون هیچ محدودیتی دسترسی داشته باشند و مدت زمان حضور هر سر موش در هر بخش ثبت می‌گردید و معمولاً موش‌ها ترجیحی را نشان نداده و به طور آماری ۵۰٪ در یک بخش و ۵۰٪ در بخش دیگر حضور داشتند و اگر حیوانی بیش از ۹۰٪ یک سمت جعبه را ترجیح می‌داد حذف می‌گردید و در ابتدای شروع آزمایش هر موش را به صورت تصادفی در یکی از بخش‌های سفید یا سیاه قرار داده و زمان ماندن آن را ثبت نموده تا در روز تست نیز آن موش در همان بخش قرار داده شود.

در طی مرحله شرطی که ۸ روز به طول انجامید، حیوانات گروه کنترل هیچ دارویی دریافت ننمودند و به گروه شاهد به میزان ۱cc آب مقطر به صورت زیرجلدی تزریق شده و به گروه دریافت کننده مورفین به میزان 10mg/kg مورفین که بر اساس مطالعات مختلف، بهترین دوز برای ایجاد وابستگی روانی به روش CPP است به صورت زیرجلدی، مورفین تزریق گردید و حیوانات بلافاصله به صورت تصادفی در سمت سفید یا سیاه جعبه برای مدت ۳۰ دقیقه قرار داده شدند. این در حالی است که در هر طرف بسته است و حیوان به بخش‌های دیگر دسترسی ندارد و این عمل برای مدت ۸ روز تکرار گردید و به این مسئله نیز توجه شد که حیوان در هر رنگی که قرار داده شد تا آخرین روز مرحله شرطی الزاماً در همان رنگ قرار گیرد تا شرطی شدن اتفاق افتد. در گروه‌های دریافت کننده زولپیدم با دوز حداقل و با دوز حداکثر به تنهایی، دارو با دوزهای $4/5\text{mg/kg}$ و 9mg/kg به صورت درون صفاقی به حیوانات تزریق گردید و بعد از گذشت ۱۰ دقیقه که زمان لازم برای ماکزیم اثر دارو می‌باشد حیوانات به بخش جفت شده با دارو انتقال یافته و به مدت ۳۰ دقیقه در آن‌جا نگهداری می‌شدند. در گروه‌های دریافت کننده زولپیدم با دوزهای حداقل و حداکثر+ مورفین ابتدا حیوانات زولپیدم را با دوزهای $4/5\text{mg/kg}$ و 9mg/kg به صورت تزریق درون صفاقی دریافت کرده و بعد از گذشت ۱۰ دقیقه به حیوانات مورفین نیز با دوز 10mg/kg به صورت زیرجلدی تزریق گردید و بلافاصله حیوانات را به بخش جفت شده با دارو انتقال داده تا به مدت ۳۰ دقیقه در آن‌جا بمانند. این گروه با گروه‌های دریافت کننده مورفین و کنترل مقایسه

گردیدند. در تمام گروه‌ها زمان بخش جفت شده با دارو برای هر حیوان با کرنومتر ثبت تا در روز تست، تمایل حیوان به همان بخش سنجیده شود.

در مرحله پس شرطی که شامل روزهای چهارم و نهم بود، هر حیوان را در بخشی که روز پیش شرطی در آن قرار داده شده بود قرار داده و به حیوان اجازه‌ی دستیابی به همه بخش‌های جعبه را همانند روز پیش شرطی به مدت زمان ده دقیقه داده شد و مدت زمان حضور حیوان در هر بخش توسط کرنومتر ثبت گردید تا مشخص شود که آیا تزریق داروی زولپیدم با دوزهای مشخص شده تاثیری بر وابستگی حیوان به مورفین گذاشته است یا خیر؟ در نهایت داده‌های به دست آمده از طریق آزمون آماری تی مستقل به کمک نرم‌افزار آماری SPSS-18 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها:

نتایج آزمون تی مستقل نشان داد که در مرحله پیش شرطی موش‌ها در روش CPP ترجیحی را نسبت به مکان خاص نشان نمی‌دهند و به طور آماری ۵۰ درصد در یک بخش و ۵۰ درصد در بخش دیگر حضور دارند (جدول شماره یک). همچنین بین میانگین زمان سپری شده در بخش جفت شده با محرک در دو گروه کنترل و شاهد در روزهای (چهارم و نهم) نسبت به روز اول اختلافی مشاهده نمی‌شود. یعنی هیچ کدام از دو گروه ترجیحی را برای ماندن در بخشی که طی مرحله شرطی در آن قرار گرفته‌اند نشان نمی‌دهند. همچنین تفاوت معناداری در میانگین زمان سپری شده در بخش مورد نظر بین گروه‌های تجربی تیمار با زولپیدم با دوزهای حداقل و حداکثر و گروه کنترل در روزهای تست (چهارم و نهم) نسبت به روز اول (پیش شرطی) مشاهده نمی‌شود. نتایج آزمون تی مستقل نشان دهنده آن است که گروه‌های تجربی تیمار با زولپیدم با دوزهای حداقل و حداکثر+مورفین در مقایسه با گروه مورفین به تنهایی کاهش معناداری را در سطح $P=0/05$ در میانگین زمان سپری شده در بخش مورد نظر دارد (جدول شماره دو).

جدول ۱: میانگین و خطای معیار حضور حیوانات در دو سمت جعبه در روز پیش شرطی (بر حسب ثانیه)

حضور حیوانات در جعبه				تعداد
در سمت سفید		در سمت سیاه		
خطای معیار	میانگین	خطای معیار	میانگین	
۶۲/۵	۲۲۳/۹	۷۳/۹	۲۳۲/۱	۵۶

جدول ۲: میانگین و خطای معیار زمان سپری شده در روزهای مختلف بین گروه‌های مورد پژوهش (بر

حسب ثانیه)

تعداد	گروه‌ها	میانگین و خطای معیار زمان سپری شده در بخش جفت شده با محرک در روز		
		پیش شرطی	تست (روز چهارم)	تست (روز نهم)
۸	کنترل	۲۳۱/۵±۶۱/۸	۲۳۵/۷±۷۶/۲	۲۲۰/۱±۸۱/۰
	شاهد	۲۳۹/۶±۵۹۲/۹	۲۵۶/۲±۱۰۶/۲	۲۲۵/۷±۱۱۹/۸
۸	کنترل	۲۳۱/۵±۶۱/۸	۲۳۵/۷±۷۶/۲	۲۲۰/۱±۸۱/۰
	زولپیدم با دوز حداقل	۲۳۸/۶±۷۸/۵	۲۵۷/۱±۱۲۴/۷	۲۳۶/۹±۱۰۰/۰
۸	کنترل	۲۳۱/۵±۶۱/۸	۲۳۵/۷±۷۶/۲	۲۲۰/۱±۸۱/۰
	زولپیدم با دوز حداکثر	۲۱۴/۳±۵۱/۹	۱۵۳/۳±۱۱۸/۸	۱۵۲/۰±۸۳/۰
۸	کنترل	۲۳۱/۵±۶۱/۸	۲۳۵/۷±۷۶/۲	۲۲۰/۱±۸۱/۰
	مورفین	۲۴۲/۳±۶۳/۳	۳۱۹/۸±۷۲/۷*	۳۰۹/۴±۸۷/۷*
۸	کنترل	۲۳۱/۵±۶۱/۸	۲۳۵/۷±۷۶/۲	۲۲۰/۱±۸۱/۰
	مورفین	۲۴۲/۳±۶۳/۳	۳۱۹/۸±۷۲/۷	۳۰۹/۴±۸۷/۷
۸	تزریق ترکیبی	۲۵۰/۷±۸۲/۱	۲۷۵/۱±۱۳۲/۷*	۲۴۹/۲±۹۴/۰*
۸	کنترل	۲۳۱/۵±۶۱/۸	۲۳۵/۷±۷۶/۲	۲۲۰/۱±۸۱/۰
	مورفین	۲۴۲/۳±۶۳/۳	۳۱۹/۸±۷۲/۷	۳۰۹/۴±۸۷/۷
۸	تزریق ترکیبی	۲۴۵/۶±۱۰۵/۲	۲۷۵/۴±۸۶/۳*	۲۷۹/۲±۹۵/۶*

* نشان دهنده تفاوت در سطح $P < 0.05$ بین گروه مورد نظر با گروه کنترل است.

همچنین نتایج آزمون تی مستقل بیانگر آن است که گروه تجربی دریافت کننده مورفین در روزهای تست (چهارم و نهم) نسبت به روز اول (پیش شرطی) و همچنین نسبت به گروه کنترل یک افزایش معناداری در سطح $P < 0.05$ در زمان سپری شده در بخش مورد نظر را دارد (جدول شماره دو).

بحث و نتیجه گیری

در این پژوهش اثر داروی زولپیدم بر پیدایش وابستگی به مورفین به روش CPP بر روی ۵۶ سر موش سوری نر بالغ بررسی شد. نتایج به دست آمده بیانگر آن بود که CPP القا شده با مورفین در حضور زولپیدم کاهش می‌یابد.

هسته عصبی آکومبنس NAC اجتماعی از نورون‌هایی است که در بخش جلویی مغز قرار داشته و نقش مهمی در پاداش، رقابت، لذت، اعتیاد و ترس ایفا می‌نماید (نیکولا، تاها و فیلد^۱، ۲۰۰۵). NAC و VAT در ناحیه مزانسفال مغز، نخستین مکان‌هایی هستند که داروهای اعتیادآور از طریق تعدیل عصبی دوپامین بر روی آن‌ها اثر می‌گذارند و باعث تداوم فعالیت عصبی در VTA می‌شوند به طوری که جانور رفتارهای جستجوگرانه به دنبال دارو را زمانی که با دارو و یا محرک‌های مرتبط با آن مواجه می‌شود از خود نشان می‌دهد (رضایف، دربندی و زرین‌دست^۲، ۲۰۰۸). همچنین مصرف مکرر مورفین، هرویین و کوکائین باعث پرکاری و یا حساسیت شدید نورون‌های دستگاه دوپامینی مزولیمبیک می‌گردند (توماس، اشنور و ایگوچی^۳، ۲۰۰۷). برخی مطالعات نشان داده‌اند که مواد مخدر بر روی سیستم گابارژیک VTA و همچنین NAC اثر داشته و مانع فعالیت نورون‌های واسطه‌ای گابارژیک می‌شوند و آزاد شدن گابا را در این نواحی کاهش می‌دهند و در نتیجه نورون‌های دوپامینرژیک VTA فعال و آزادسازی دوپامین افزایش می‌یابد (زی و همکاران، ۱۹۹۸) و همین پرکاری سیستم دوپامینرژیک مغز می‌باشد که با اشتیاق به پاداش دارویی سروکار داشته و میل شدید به مصرف دارو را بر می‌انگیزاند (توماس و همکاران، ۲۰۰۷). مطالعات نشان داده‌اند که کمپلکس آمیگدالوئید مجموعه‌ای از هسته‌های متنوع به لحاظ آناتومیکی و عملکردی است که در انواع متفاوتی از رفتارهای انگیزشی، عاطفی و یادگیری شرطی دخالت دارند (دیویس، رینای و کاسل^۴، ۱۹۹۴؛ هلند و گالاگر^۵، ۱۹۹۹؛ اونو، نیشیجو و اوانو^۶، ۱۹۹۵؛ زرین‌دست، احمدی، حائری روحانی، رضایف، جعفری و جعفری ثابت^۷، ۲۰۰۴). داده‌های نورواناتومیکی نشان داده‌اند که NAC از نواحی بازولترال آمیگدال ارتباطاتی را دریافت می‌دارند که باعث تنظیم عملکرد NAC می‌شود (جکسون و مقدم^۸، ۲۰۰۱). همچنین بین آمیگدال و VTA ارتباطات متقابل زیادی وجود دارد که با تحریک الکتریکی نواحی بازولترال آمیگدال فعالیت VTA افزایش می‌یابد و با عنایت به این که مسیر دوپامینرژیک مزولیمبیک از VTA به NAC اثرات پاداشی اوپیوئیدها را میانجی‌گری می‌کند و همچنین ناحیه بازولترال آمیگدال با این نواحی در ارتباط است لذا احتمالاً ناحیه بازولترال آمیگدال که دارای غلظت بالایی از گیرنده‌های

1 - Nicola, Taha & Field

2 - Rezayof, Darbandi & Zarrindast

3 - Thomas, Schnur & Iguchi

4 - Davis, Rainnie & Cassell

5 - Holland & Gallagher

6 - Ono, Nishijo & Uwano

7 - Zarrindast, Ahmadi, Haeri-Rohani, Rezayof, Jafari, Jafari-Sabet

8 - Jackson & Moghaddam

$GABA_A$ می‌باشد (نیهوف، ماشال، کوهار^۱، ۱۹۸۳؛ مک برید، موفایم و ایکموتو^۲، ۱۹۹۹). در تنظیم عملکرد سیستم پاداشی مغز در پاسخ به مواد اویپویدی دخالت دارد و با عنایت به آن که زولپیدم نیز آگونیست گیرنده‌های $GABA_A$ می‌باشد لذا استفاده از زولپیدم که باعث کاهش CPP وابسته به مورفین می‌گردد، قابل توجه است. با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد که استفاده از داروهای ضد اضطرابی می‌تواند منجر به کاهش وابستگی روانی به مواد اعتیادآور در حیوانات گردد و پیشنهاد می‌گردد تحقیقات مشابهی نیز در نمونه‌های انسانی صورت گیرد.

سپاس‌گزاری

نویسندگان مقاله بر خود واجب می‌دانند که از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان که در اجرای این تحقیق ما را همراهی کردند، تشکر و قدردانی نماید.

منابع

- Bevins R. A., Palmatier M. I. (2004). Extending the role of associative learning processes in nicotine addiction. *Behav Cogn Neurosci Rev*. 3(3):143-158.
- Davis M., Rainnie D., Cassell M. (1994). Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. *Trends Neurosci*. 17(5):208-214.
- Carr G. D., Fibiger H. C., Phillips A. G. (1989). Conditioned place preference as a measure of drug reward. In: Lieberman M. J., Cooper S. J., editors. *The neuropharmacological basis of reward*. Oxford: Clarendon Press.
- Couve A., Moss S. J., Pangalos M. N. (2000). GABAB receptors: a new paradigm in G protein signaling. *Mol Cell Neurosci*. 16(4):296-312.
- Donald J., Lambert D. G. (2008). Opioid mechanisms and opioid drugs. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 9(1):33-37.
- Fang J. I., Wang Z., Ning W., Yan H. T., Jin L. (2009). Effects of aquaporin4 deficiency on opioid receptors characteristics in naive and chronic morphinetreated Mice. *Acta Physiol Hung*. 457:111-114.
- Guobin B., Lin K., Haobang L. (2007). Morphine and Heroin differentially modulate in vivo hippocampal LTP in opiate dependent rat. *Neuropsychopharmacol*. 11(32):1738-1749.
- Holland P. C., Gallagher M. (1999). Amygdala circuitry in attentional and representational processes. *Trends Cogn Sci*. 3(2):65-73.
- Jackson M. E., Moghaddam B. (2001). Amygdala regulation of nucleus accumbens dopamine output is governed by the prefrontal cortex. *J Neurosci*. 21(2):676-681.
- Katzung B. G., Masters S. B., Trevor A. J. (2009). *Basic and clinical pharmacology*. 11ed: McGraw-Hill;
- Kosten T. R., George T. P. (2002). The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Sci Pract Perspect*. 1(1):13-20.
- Lingford° Hughes A. R., Welch S., Nutt D. j., et al. (2004). Evidence based guide lines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and

1 - Niehoff, Mashal & Kuhar

2 - McBride, Murphym & Ikemoto

- Comorbidity: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 18(3):293-335.
- Li T., Qadri F., Moser A. (2004). Neuronal electrical high frequency stimulation modulates presynaptic GABAergic physiology. *Neurosci Lett.* 371(2-3):117-121.
- McBride W. J., Murphym J. M., Ikemoto S. (1999). Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. *Behavioral Brain Research.* 101:129-152.
- Mucha R. F. (1987). Is the motivational effect of opiate withdrawal reflected by common somatic indices of precipitated withdrawal? A place conditioning study in the rat. *Brain Res Brain Res Rev.* 418:214-220.
- Nicola S. M., Taha S. A., A. K., Field H. L. (2005). Nucleus accumbens dopamine release is necessary and sufficient to promote the behavioral response to reward-predictive cues. *Neuroscience.* 135(4):1023-1033.
- Niehoff D. L., Mashal R. D., Kuhar M. J. (1983). Benzodiazepine receptors: preferential stimulation of Type 1 receptors by pentobarbital. *Eur J Pharmacol.* 92(1-2):131-134.
- Ono T., Nishijo H., Uwano T. (1995). Amygdala role in conditioned associative learning. *Prog Neurobiol.* 46:401-422.
- Rezayof. A., Darbandi N., Zarrindast M. R. (2008). Nicotinic acetylcholine receptors the ventral tegmental areas are involved in mediating morphine-state-dependent-learning. *Neurobiology of Learning and memory.* 9(1):255-260.
- Sargeant T. J., Day D. J., Miller J. H., Steel R. W. (2008). Acute in utero morphine exposure slows G2/M phase transition in radial glial and basal progenitor cells in the dorsal telencephalon of the E15.5 embryonic mouse. *Eur J Neurosci.* 28(6):1060-1067.
- Suzuki T., Ise Y., Tsuda M., Maeda J., Misawa M. (1996). Mecamylamine precipitated nicotine-withdrawal aversion in rats. *Eur J Pharmacol.* 314:281-284.
- Thomas Y. F., Schnur P., Iguchi M. Y. (2007). Behavioral and economic perspectives in drug abuse research. *Drug Alcohol Depend.* 90 Suppl 1:S1-3.
- Zarrindast M. R., Ahmadi S., Haeri-Rohani A., Rezayof A., Jafari M. R., Jafari-Sabet M. (2004). GABA(A) receptors in the basolateral amygdala are involved in mediating morphine reward. *Brain Res.* 1006(1):49-58.
- Xiaoli N., Hong Y., Silu C., Zhengwen L. (2009). Factors influencing internet addiction in a sample of freshmen university students in china. *Cyber psychology Behavior.* 12(3):327-330.
- Xi Z. X., Fuller S. A., Stein E. A. (1998). Dopamine release in the nucleus accumbens during heroin self-administration is modulated by kappa opioid receptors: an in vivo fast-cyclic voltammetry study. *J Pharmacol Exp Ther.* 284(1):151-161.