● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ پانزدهم، شمارهٔ ۲، ص ۱۳۷-۱۲۶، ۱۳۸۷

مقالهٔ پژوهشی

مقایسه تغییرات امواج مغزی به دنبال تحریک و تخریب هسته اکومبنس در موش‌های صحرایی سالم و وابسته به مرفین

دکتر محمود حسینی*[۱]، دکتر حجت‌الله علایی[۲]، دکتر حبیب‌الله نعمتی کریموی[۳]، زهرا داعی[۴]، شهرزاد هواخواه[۵]

خلاصه

مقدمه: مطالعات نشان داده است که هسته اکومبنس در مکانیسم‌های پاداش و اعتیاد نقش مهمی دارد. بعضی محققین عقیده دارند که این هسته در هوشیاری نیز نقش دارد. در این مطالعه تغییرات امواج خودبه‌خودی مغزی به دنبال تحریک و تخریب هسته اکومبنس در موش‌های صحرایی سالم و وابسته به مرفین بررسی شد.

روش: موش‌های صحرایی نر، نژاد ویستار، در محدوده وزنی ۱۹۰ تا ۲۵۰گرم انتخاب و به دو گروه سالم و معتاد تقسیم شدند. برای القای وابستگی حیوانات روزانه ۳ نوبت به مدت ۴ روز مرفین دریافت کردند. حیوانات هر دو گروه با یورتان بی‌هوش شدند و با استفاده از استرئوتاکس در هسته اکومبنس الکترود گذاشته شد. استخوان‌های پاریتال و فرونتال با استفاده از مته سوراخ و الکترودهای مخصوص در آن قرار داده شد و EEG در ۳ مرحله کنترل، پس از تحریک هسته اکومبنس و پس از تخریب این هسته ثبت گردید.

یافته‌ها: مقایسه نتایج در دو گروه نشان داد که در گروه معتاد وقوع امواج آلفا و بتا افزایش و امواج تتا و دلتا کاهش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد می‌یابد. تخریب هسته اکومبنس در گروه وابسته به مرفین امواج بتا را افزایش و تخریب این هسته در گروه سالم امواج تتا را کاهش می‌دهد.

نتیجه‌گیری: اگرچه وابستگی به مرفین سبب افزایش امواج پرفرکانس و کم‌ولتاژ و همین‌طور کاهش امواج کم‌فرکانس و با ولتاژ بالا می‌شود ولی هسته اکومبنس نقش مؤثری در آن ایفا نمی‌کند.

واژه‌های کلیدی: هسته اکومبنس، امواج مغزی، وابستگی به مرفین

۱- استادیار فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد ۲- استاد نوروفیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ۳- استادیار مغز و اعصاب و نوروفیزیولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی مشهد ۴- کارشناس زیست‌شناسی ۵- دانشجوی کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

* **نویسنده مسؤول، آدرس:** گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد ● **آدرس پست الکترونیک:** hosseinim@mums.ac.ir

دریافت مقاله: ۱۳۸٦/۵/۲۱ **دریافت مقاله اصلاح شده:** ۱۳۸٦/۱۱/۱۵ **پذیرش مقاله:** ۱۳۸۶/۱۲/۲۲

مقدمه

هسته اکومبنس مجموعه‌ای از نورون‌ها است که در محل تلاقی سر هسته دم دار و قسمت قدامی پوتامن واقع است. این هسته از نظر ساختمانی از دو قسمت مرکز و پوسته تشکیل شده است، که مورفولوژی و عملکرد متفاوت دارند (۱). مشخص شده که این هسته در مکانیسم‌های پاداش و همچنین اعتیاد نقش مهمی دارد (۱،۲). نورون‌های اصلی این هسته از نوع medium spiny و نوروترانسمیتر اصلی آنها GABA می‌باشد (۳). در حالی که ۹۵٪ نورون‌های هسته اکومبنس، نورون‌های گابارژیک می‌باشند گروه‌های نورونی دیگری مثل اینترنورون‌های کولینرژیک هم در آن یافت می‌شوند. نورون‌های خروجی هسته اکومبنس به ونترال پالیدوم و از آنجا به تالاموس و در نهایت به قشر پره فرونتال می‌روند (۱). بیشتر ورودی‌ها به هسته اکومبنس از قشر پره فرونتال، آمیگدال، هیپوکامپ و نورون‌های دوپامینرژیک از ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA) می‌باشند. به‌خوبی مشخص شده است که ورودی‌های دوپامینرژیک از VTA فعالیت نورون‌های هسته اکومبنس را تنظیم می‌کنند. این ترمینال‌ها محل اثر داروهای اعتیاد آور هم می‌باشند که سبب افزایش دوپامین در هسته اکومبنس می‌شوند (۴). به‌طوری که نشان داده شده است آزاد شدن دوپامین در هسته اکومبنس به دنبال تجویز اوپیات‌ها، الکل، آمفتامین و کوکائین در موش‌های صحرایی افزایش می‌یابد (۵).

شواهد متعددی وجود دارد که مواد اعتیادآور علاوه بر علائم رفتاری می‌توانند امواج مغزی را نیز تغییر دهند (۶،۷). اما چگونگی تغییر امواج مغزی در اثر اعتیاد هنوز به‌خوبی مشخص نشده است (۸). به عنوان مثال Dimpfel و همکاران در سال ۱۹۸۹ کاهش در توان امواج مغزی را به دنبال مصرف مرفین گزارش کردند (۹). در مقابل بررسی‌های دیگر نشان دادند که دریافت مرفین سبب افزایش توان امواج مغزی می‌گردد (۱۰،۱۱،۱۲). از طرفی محققان دیگر نشان داده‌اند که سیستم لیمبیک و از جمله هسته اکومبنس می‌تواند در هوشیاری نقش داشته باشد و حتی می‌تواند در عمق بی‌هوشی مؤثر باشد (۱۳). یک سری مطالعات نیز نشان داده‌اند که این هسته حتی در صرع نیز می‌تواند نقش داشته باشد (۱۴). با توجه به این نکته که هسته اکومبنس یکی از مراکز اصلی دخیل در اعتیاد و پاداش نیز می‌باشد (۱۵،۱۶،۱۷) و با توجه به اینکه این هسته از طریق تالاموس با قشر مغز ارتباط دارد (۱۸) و نورون‌های تالامو کورتیکال امواج مغزی را تحت تاثیر قرار می‌دهند (۱۹) در این مطالعه اثر تحریک و تخریب الکتریکی هسته اکومبنس بر امواج مغزی در موش‌های صحرایی سالم و معتاد به مورفین بررسی و مقایسه شد.

روش بررسی

در انجام این مطالعه از ۱۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (Wistar) در محدوده وزنی ۱۹۰ تا ۲۵۰ گرم که از مرکز نگهداری حیوانات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تهیه شدند استفاده شد. حیوانات در قفس‌های ۴ تایی با دوره روشنایی- تاریکی طبیعی، دمای ۲۵-۲۲ درجه سانتی‌گراد و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری می‌شدند. بعد از یک هفته که حیوانات به محیط عادت کردند، به صورت تصادفی به دو گروه سالین و وابسته به مرفین تقسیم شدند.

ایجاد وابستگی به مورفین

برای ایجاد وابستگی به مورفین موش‌ها طی ۴ روز متوالی و هر روز ۳ نوبت به فاصله ۱۵۰ دقیقه مرفین (شرکت تماد) به صورت زیر دریافت کردند (۲۰):

روز اول: ۹ ،۱۶، ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن

روز دوم: ۲۵، ۲۵، ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن

روز سوم: ۵۰،۵۰، ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن

روز چهارم: ۵۰،۵۰، ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن

موش‌های صحرایی گروه شاهد هر روز ۳ بار ۱ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن سالین دریافت کردند.

روش‌های آماده‌سازی و جراحی حیوان برای ثبت امواج EEG

حیوانات گروه شاهد و معتاد با استفاده از تزریق داخل صفاقی یورتان (g/kg ۱/۵) بی‌هوش می‌شدند (۷). پس از تأیید بی‌هوشی از طریق جواب ندادن به تحریک پای عقب یا دم، سر حیوان داخل دستگاه استرئوتاکس (stolting) قرار داده می‌شد. سپس در طول خط وسط سر حیوان یک برش به‌طول ۱/۵ سانتی‌متر در پوست ایجاد و به کمک یک دریل دستی دو سوراخ کوچک روی استخوان‌های فرونتال و پاریتال جمجمه ایجاد می‌شد تا برای ثبت EEG مورد استفاده قرار گیرد. با استفاده از اطلس پاکسینوس الکترود فلزی که با استفاده از دستگاه الکترود پولینگ، عایق شده بود نیز در موقعیت هسته اکومبنس AP= ۱/۷، L= ۰/۸ و V=۷/۵ کار گذاشته و با استفاده از سیمان دندانپزشکی روی استخوان جمجمه ثابت می‌شد (۲۱).

برای ثبت EEG سر حیوان توسط میله‌های نگه‌دارنده سر (Ear Bar) در روی تخته تشریح ثابت شده و برای جلوگیری از تکان خوردن سر دندان‌های بالایی حیوان در سوراخ یک گیره که در قسمت جلوی تخته تشریح قرار داشت جاسازی می‌شد. برای قرار دادن الکترودهای مخصوص از گیره‌هایی که به میله‌های نگه‌دارنده سر وصل بود استفاده می‌شد و بعد از قرار دادن الکترودها در سوراخ‌های ایجاد شده در جمجمه، برای جلوگیری از آرتیفکت‌های محیطی توسط الکترود و نیز برای ایزوله نمودن قسمت بدون روپوش پلاستیکی الکترود که از سوراخ بیرون می‌ماند از پارافین مایع استفاده می‌شد. برای اتصال به زمین و جلوگیری از آرتیفکت از یک گیره که به عضلات پشت گردن حیوان متصل می‌شد استفاده می‌شد که این گیره از طریق یک سیم رابط همراه با دو سیم دیگر الکترودها به دستگاه فیزیوگراف (Harvard) متصل می‌شد. برای ثبت امواج مغزی از دستگاه فیزیوگراف استفاده شد. این دستگاه امواج ضعیف مغز را دریافت کرده و بعد از گذراندن از فیلترهای مناسب آن را تقویت کرده (۱۰۰ برابر) و در نهایت سیگنال‌ها را نمایش می‌دهد. فیزیوگراف به یک رایانه وصل بود و امواج مغزی پس از انتقال به رایانه نمایش داده شده مورد آنالیز قرار می‌گرفتند. ثبت امواج مغزی همه حیوانات بین ساعت ۱۰ صبح تا ۲ بعد از ظهر انجام شد. برای هر گروه از موش‌ها سه مرحله ۲۰ دقیقه‌ای ثبت EEG انجام شد که ۲۰ دقیقه اول به عنوان کنترل، ۲۰ دقیقه دوم بعد از تحریک الکتریکی هسته اکومبنس و ۲۰ دقیقه سوم بعد از تخریب الکتریکی این هسته انجام شد (۲۲).

برای تخریب الکتریکی از جریان ۰/۴ میلی آمپر به مدت ۶۰ ثانیه استفاده شد (۷). مشخصات تحریک الکتریکی به صورت ۱۳۰ میکروآمپر و فرکانس ۱۰۰ هرتز و هر ۵ ثانیه به مدت ۱۰ دقیقه بود که با استفاده از دستگاه stimulus isolator A360 و Function generator PFG2502 انجام شد (۲۳).

مرحله بافت‌شناسی

در انتهای هر آزمایش، پس از باز کردن قفسه سینه حیوان، از طریق بطن چپ ابتدا با استفاده از ۱۰۰ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی و سپس با استفاده از ۱۰۰ میلی‌لیتر فرمالین ۱۰٪ پرفوزیون انجام می‌شد. سپس مغز حیوانات خارج شده و پس از مقطع‌گیری و رنگ‌آمیزی موقعیت کانول‌ها در موقیت هسته بررسی می‌شد و در صورتی که خارج از موقعیت بود داده‌های نمونه از مطالعه حذف می‌شد (۲۴).

محاسبات آماری

در این مطالعه نتایج به صورت Mean± SEM نشان داده شده است. مقایسه بین امواج در دو گروه شاهد و وابسته به مورفین با استفاده از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه (2-Way ANOVA) انجام شد. مقایسه بین امواج در سه مرحله از هر گروه نیز با استفاده از آزمون آنالیز واریانس

یک‌طرفه صورت گرفت. با استفاده از تست تعقیبی تـوکی تفاوت گروه‌ها مشخص و P< ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

نتایج

میانگین درصد امواج مغزی آلفا، بتا، دلتا و تتا بین دو گروه شاهد و معتاد و همین‌طور بین سه مرحله کنترل، تحریک و تخریب در هر گروه مقایسه شد.

۱- مقایسه امواج بتا

همان‌طور که در نمودار ۱ دیده می‌شود میانگین درصد امواج بتا در گروه مرفین از گروه شاهد بیشتر است (P<۰/۰۰۱). در گروه سالم بین ۳ مرحله کنترل و تحریک و تخریب تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ولی در گروه معتاد پس از تخریب هسته اکومبنس درصد امواج بتا به میزان معنی‌داری نسبت به مرحله کنترل افزایش یافت (P< ۰/۰۰۱).

۲- مقایسه امواج آلفا

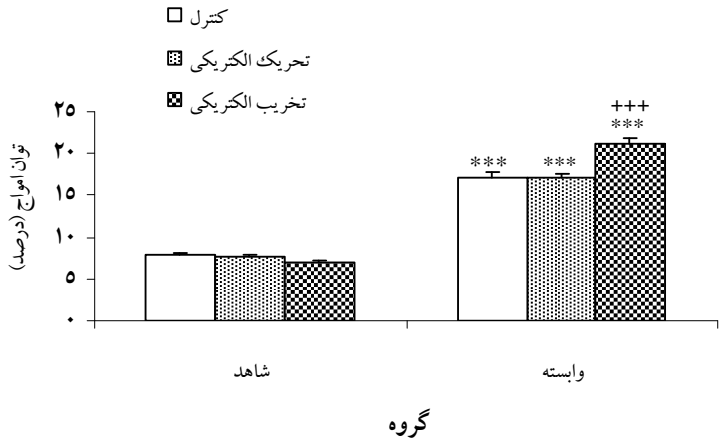
همان‌طور که در نمودار ۲ دیده می‌شود میانگین درصد امواج آلفا نیز در گروه مرفین از گروه شاهد بیشتر بود (P<۰/۰۰۱). از نظر درصد این امواج در ۳ مرحله در هیچیک از گروه‌های شاهد و معتاد تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

۳-مقایسه امواج تتا

همان‌طور که در نمودار ۳ دیده می‌شود میانگین درصد امواج تتا در مرحله کنترل در گروه مرفین از گروه شاهد کمتر است (P<۰/۰۰۱). بین درصد امواج ۳ مرحله در گروه معتاد تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. اما در گروه شاهد امواج مذکور بعد از تحریک و تخریب هسته اکومبنس از مرحله کنترل به میزان معنی‌داری کمتر است (P<۰/۰۰۱).

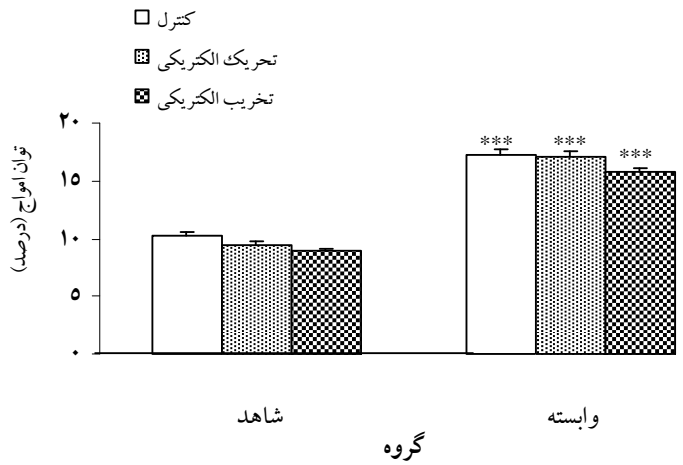
٤-مقایسه امواج دلتا

همان‌طور که در نمودار ۴ دیده می‌شود میانگین درصد امواج دلتا در گروه مرفین از گروه شاهد کمتر است (P<۰/۰۰۱). از نظر درصد این امواج در ۳ مرحله در هیچیک از گروه‌های شاهد و معتاد تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.



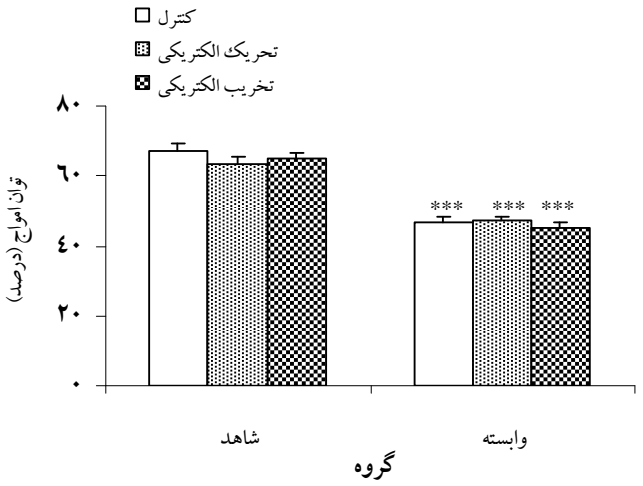
نمودار ۱: *مقایسه میانگین ±انحراف‌معیار توان امواج بتا در موش‌های صحرایی طی سه مرحله ۲۰ دقیقه‌ای کنترل بعد از تحریک الکتریکی و بعد از تخریب الکتریکی هسته اکومبنس در گروه‌های شاهد و وابسته به مرفین (n=۹ در هر گروه)*

P<۰/۰۰۱ *** در مقایسه با گروه شاهد، P< ۰/۰۰۱ +++ در مقایسه با مرحله کنترل



نمودار ۲: *مقایسه میانگین ± انحراف‌معیار توان امواج آلفا در موش‌های صحرایی در طی سه مرحله ۲۰ دقیقه‌ای*
سایر اطلاعات مشابه زیرنویس شکل ۱ می‌باشد.

نمودار ۳: *مقایسه میانگین ± انحراف‌معیار توان امواج تتا در موش‌های صحرایی طی سه مرحله ۲۰دقیقه‌ای*
سایر اطلاعات مشابه زیرنویس شکل ۱ می‌باشد.



نمودار ٤: *مقایسه میانگین ± انحراف‌معیار توان امواج دلتای مغزی در موش‌های صحرایی طی سه مرحله ۲۰دقیقه‌ای*

سایر اطلاعات مشابه زیرنویس شکل ۱ می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر اثر تحریک و تخریب هسته اکومبنس روی امواج مغزی موش‌های صحرایی سالم و معتاد به مورفین بررسی شد. نتایج نشان داد که اعتیاد امواج مغزی کم‌ولتاژ و با فرکانس بالا یعنی امواج آلفا و بتا را افزایش و امواج مغزی با دامنه بالا و فرکانس پایین یعنی امواج تتا و دلتا را کاهش داده است. این یافته‌ها بیانگر فعال شدن نورون‌های قشری در اثر اعتیاد می‌باشد و با نتایج برگرفته از مطالعات قبلی که نشان می‌دهند مرفین امواج پرفرکانس (آلفا و بتا) را افزایش و امواج کم فرکانس (دلتا و تتا) را کاهش می‌دهد مطابقت دارد (۷). در یک مطالعه انسانی نشان داده شده که مورفین اثرات عمیقی بر روی تغییرات EEG در تمام گروه‌های سنی (نوزاد، کودک، پیر و جوان) می‌گذارد و دوزهای بالای آن، ایجاد صرع می‌نماید (۲۵).

شواهد به‌دست آمده از مطالعات دیگر نیز بیان می‌کنند که مصرف‌کنندگان کوکائین فعالیت الکتریکی مغزی (EEG) غیرعادی به صورت افزایش فعالیت β در نواحی کورتیکال پیشانی دارند (۲۶،۲۷). به‌طور مشابه مطالعات کمی EEG (qEEG) در بیماران وابسته به کوکائین کاهش امواج تتا و دلتا را نشان داده است. در یک مطالعه که بر روی ده موش صحرایی نر بالغ و هوشیار انجام گرفت تزریق مداوم روزانه کوکائین هیدروکلراید به مدت دو هفته انجام شد. سپس در طول این مدت ECoG (electrocorticogram) برای حیوانات دو بار به ثبت رسید. داده‌ها نشان دادند که قرارگیری در معرض کوکائین به‌صورت مکرر باعث کاهش فعالیت امواج مغزی آهسته می‌شود (۶). بعضی از مطالعات نیز افزایش تمام باندهای فرکانسی را به دنبال مصرف مرفین گزارش کرده‌اند (۱۰،۱۱،۱۲). تفاوت نتایج می‌تواند به دلیل ایجاد وابستگی به مرفین در این مطالعه و فاصله زمانی ثبت امواج پس از مصرف مرفین باشد.

نکته قابل توجه در مطالعه حاضر این است که تحریک و تخریب هسته اکومبنس در موش‌های صحرایی وابسته به مرفین درصد امواج بتا را افزایش داد ولی تغییری در سایر امواج مغزی ایجاد نکرد. در حالی که در موش‌های سالم تحریک و تخریب هسته اکومبنس باعث کاهش چشمگیر درصد امواج تتا شد. بر اساس برخی مطالعات سیستم لیمبیک و از جمله هسته اکومبنس در هوشیاری (۲۸) و

حتی صرع (۱۴) نقش دارد ولی در مطالعه حاضر تحریک هسته اکومبنس باعث افزایش امواج پر فرکانس نشده و فقط سبب کاهش امواج تتا شد. البته تخریب هسته اکومبنس هم همین اثر را نشان داد که ما توجیهی برای این پدیده نیافتیم. از طرف دیگر مطالعه حاضر به‌خوبی نشان می‌دهد که امواج مغزی در موش‌های صحرایی وابسته به مورفین در مقایسه با موش‌های سالم به وضوح تغییر می‌کند.

استدلال‌های بیومولکولی فراوانی در مطالعات مختلف در مورد علل ایجاد و تغییر امواج مغزی ارائه شده است. شواهد قابل توجهی نشان می‌دهد که ترشح استیل کولین در نئوکورتکس نقش حیاتی در فعالیت امواج سریع و با ولتاژ پایین EEG بازی می‌کند. مطالعات نشان داده اند که مقادیر استیل کولین قشری در طی دوره‌های امواج سریع با ولتاژ پایین نسبت به دوره‌های امواج کند با دامنه بالا بیشتر هستند. تحریک الکتریکی ورودی‌های کولینرژیک به قشر که از نواحی قاعده‌ای مغز قدامی (basal forebrain) (مرکز اصلی فیبرهای کولینرژیک) منشأ می‌گیرند سبب افزایش ترشح استیل‌کولین هم‌زمان با فعال شدن EEG می‌شود (۲۹) برعکس تخریب نواحی قاعده‌ای مغز قدامی سبب کاهش فعالیت امواج مغزی شده و باعث تغییر EEG به سمت امواج کم تواتر و با دامنه زیاد می‌گردد (۳۰). افزایش امواج پرفرکانس در اثر اعتیاد که در مطالعه حاضر دیده شد، می‌تواند به دلیل افزایش فعالت این نورن‌های کولینرژیک باشد.

پروجکشن‌های مونوآمینرژیک که از ساقه مغز منشأ می‌گیرند، سیستم نوروشیمیایی دومی هستند که به نظر می‌رسد نقش مهمی در ایجاد امواج EEG بازی کنند. شواهد نشان می‌دهد که سروتونین می‌تواند امواج مغزی سریع کم‌ولتاژ ایجاد کند که مستقل از سیستم کولینرژیک باشد. این تغییرات EEG توسط سروتونین با تزریق داخل قشری آنتاگونیست‌های آن مهار می‌گردد. نکته مهم اینکه سروتونین مانند استیل‌کولین از طریق اثر مستقیم روی قشر و نه از طریق اثرات غیرمستقیم زیرقشری سبب فعال شدن امواج EEG می‌شود (۳۱). لذا احتمال دارد نتایج مشاهده شده در این مطالعه مربوط به افزایش فعالیت سیستم سروتونرژیک و افزایش سطح سروتونین مغز باشد، چرا که این سیستم در اعتیاد نیز نقش مهمی دارد (۳۲).

هسته اکومبنس یکی از مراکز مهم دخیل در وابستگی به مواد اوپیوئیدی است (۷،۱۵،۱۶). نتایج حاصل از بسیاری مطالعات نشان می‌دهد که تزریق سیستماتیک مورفین به‌طور معنی‌داری باعث تغییر غلظت نوروترانسمیترهای متعدد چون استیل‌کولین، دوپامین، سروتونین (۳۶-۳۳، ۱۵)، گابا (۳۷،۳۸) و گلوتامات (۳۹) در هستهٔ اکومبنس می‌شود. بنابراین به‌نظر می‌رسد که هسته اکومبنس در تغییر امواج مغزی به دنبال وابستگی به مرفین نقش مهمی داشته باشد، ولی نتایج حاصل از مطالعه حاضر فقط تغییر افزایش امواج بتا به دنبال تحریک هسته اکومبنس در موش‌های معتاد را نشان داد.

Popoli و همکاران در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۹ گزارش کرده‌اند که تزریق آگونیست‌های گیرنده متابوتروپیک گلوتامات به داخل هسته اکومبنس سبب افزایش امواج کم‌فرکانس، و کاهش امواج پرفرکانس می‌گردد (۳۹). بنابراین تغییر امواج مغزی به دنبال اعتیاد حداقل تاحدودی می‌تواند مربوط به تغییر فعالیت نورون‌های گلوتاماترژیک باشد.

قابل ذکر است، یافته‌های حاصل از این مطالعه با نتایج به‌دست آمده از مطالعه Berridge و همکاران که نشان دادند آمفتامین سبب افزایش هوشیاری می شود، مطابقت دارد. مشخص شده است که قسمت پوسته هسته اکومبنس در این افزایش هوشیاری دخیل است (۴۰).

با وجود اینکه در مطالعهٔ حاضر نشان داده شد که، مرفین امواج پر فرکانس(آلفا و بتا) را افزایش و امواج کم‌فرکانس (دلتا و تتا) را کاهش می‌دهد، لیکن در آزمایشی که توسط Ferger و همکاران انجام شده، دیده شده که نیکوتین باعث ایجاد یک عدم هماهنگی در EEG و کاهش همه باندهای فرکانس به غیر از β می‌شود (۴۱). همچنین در آزمایش دیگری که توسط Pickworth و همکاران بر روی مردان بزرگسال سیگاری انجام گرفت،

دیده شد که در طی پرهیز از مصرف تنباکو و دخانیات، فرکانس امواج آلفا و بتا کاهش معنی‌داری داشته است در حالیکه بر شدت موج تتا افزوده شده بود (۴۲).

گروهی از محققین بیان کرده‌اند که در هنگام پرهیز از مرفین میزان استیل کولین افزایش می‌یابد (۳۶-۳۳) و درمان مزمن با دوزهای افزایشی از مرفین پس از اینکه باعث وابستگی فیزیکی می‌شود، یک افزایش پاسخ با دوام اینترنورون‌های کولینرژیک به سمت دپلاریزه شدن را ایجاد می‌کند (۴۳) در مطالعه حاضر EEG روز بعد از آخرین تزریق دوز مرفین ثبت شده است لذا می‌توان گفت که افزایش فعالیت سیستم کولینرژیک مغز سبب افزایش امواج پرفرکانس شده است.

نتیجه‌گیری کلی اینکه اگرچه وابستگی به مرفین سبب افزایش امواج پرفرکانس و کم‌ولتاژ و همین‌طور کاهش امواج کم‌فرکانس و با ولتاژ بالا می شود. ولی هسته اکومبنس نقش مؤثری در آن ایفا نمی‌کند.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از جناب آقای دکتر علی نسیمی دانشیار محترم گروه فیزیولوژی اصفهان که صمیمانه ما را در انجام تحقیق یاری دادند و از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به دلیل تأمین هزینه این تحقیق کمال تشکر و قدردانی را دارند.

Abstract

Effect of Electrical Stimulation and Lesion of Nucleus Accumbens on EEG of Intact and Addicted Rats

Hosseini M., Ph.D.[1], Alaei H., Ph.D.[2], Nemati Karimoy H., M.D.[3], Daei Z., B.Sc.[4], Havakhahi Sh., B.Sc.[5]

1. Assistant Professor of Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
2. Professor of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3. Assistant Professor of Neurology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
4. Bachlor of Science in Biology
5. M..Sc. Student of Physiology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Introduction: The nucleus accumbens is involved in various functions ranging from motivation and reward to feeding and drug addiction. Some researchers have also suggested that this region has some roles in consciousness. In the present study, the effect of electrical stimulation and lesion of nucleus accumbens on Electroencephalogram waves (EEG) of addict and non-addict rats was investigated.

Method: Male wistar rats (weight 190-250 g) were divided into control and addict groups. Addiction was induced by injection of morphine (three times a day and for four days). Then all rats in both groups were aneasthetized by urethane and stainless steel electrodes were implanted in nucleus accumbens. EEG waves were recorded in three stages of control, after stimulation (130μA, 100HZ, every 5sec for 10 min), and after lesion (0.4 mA, 60 sec) of nucleus accumbens in each group.

Results: In addict group alpha and betha waves were increased, while theta and dltha waves were decreased compared to intact group. Electrical stimulation and lesion of nucleus accumbens decreased theta waves in intact group and increased betha waves in addict group comparing to the control stages.

Conclusion: Although morphine dependency causes increase of high frequency- low voltage waves and decrease of low frequency-high voltage waves, it seems, that nucleus accumbens has no role in variations of brain waves.

Keywords: Nucleus accumbens, Evoked potentials, Brain waves, Morphine dependence

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2008; 15(2): 126-137

References

1. Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol Rev* 2001; 81(1): 299-343.
2. Riban V, Pereira de Vasconcelos A, Phâm-Lê BT, Ferrandon A, Marescaux C, Nehlig A, *et al.* Modifications of local cerebral glucose utilization in thalamic structures following injection of a dopaminergic agonist in the nucleus accumbens--involvement in antiepileptic effects? *Exp Neurol* 2004; 188(2):452-60.
3. Uchimura N, Cherubini E, North RA. Inward rectification in rat nucleus accumbens neurons. *J Neurophysiol* 1989; 62(6):1280-6.
4. Brundege JM, Williams JT. Differential modulation of nucleus accumbens synapses. *J Neurophysiol* 2002; 88(1): 142-51.
5. White SR, Obradovic T, Imel KM, Wheaton MJ. The effects of methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") on monoaminergic neurotransmission in the central nervous system. *Prog Neurobiol* 1996; 49(5): 455–79.
6. Binienda ZK, Pereira F, Alper K, Slikker WJR, Ali SF. Adaptation to repeated cocaine administration in rats. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 965: 172-9.
7. علایی، حجت‌الله؛ شمس احمر، فرانگیز؛ پیله‌وران، علی‌اصغر و غروی، مهین. ارزیابی اثرهسته VTA بر امواج مغزی پس از مصرف مرفین در موش صحرایی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان، ۱۳۸۴، دوره ۲۳، شماره ۷۸،ص ۹-۱.
8. رئوفی، صفورا و علایی حجت‌الله. بررسی اثرات تحریک الکتریکی هسته لوکوس سرولئوس بر امواج مغزی در موش‌های صحرایی وابسته به مرفین. مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی، ۱۳۸۵، شماره ۴: ص۸۹-۲۸۳.
9. Dimpfel W, Spüler M, Nickel B. Dose- and time-dependent action of morphine, tramadol and flupirtine as studied by radioelectroencephalography in the freely behaving rat. *Neuropsychobiology* 1989; 20(3):164-8.
10. Hong O, Young GA, Khazan N. Modulation of morphine-induced EEG and behavioral effects by dynorphin A-(1-13) in non-tolerant and morphine-tolerant rats. *Neuropharmacology* 1988; 27(8): 807-12.
11. Mayo-Michelson L, Young GA. Effects of chronic morphine administration and naloxone on EEG, EEG power spectra, and associated behavior in two inbred rat strains. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 42(4): 815-21.

12. Sala M, Leone MP, Lampugnani P, Braida D, Frattola D, Gori E. EEG power spectra and behavioral correlates in rats given chronic morphine. Lack of residual long-term EEG and neuronal changes. *Pharmacol Res* 1995; 32(1-2):95-103.

13. Ma J, Leung LS. Limbic system participates in mediating the effects of general anesthetics. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(6): 1177-92.

14. Deransart C, Riban V, Le B, Marescaux C, Depaulis A. Dopamine in the striatum modulates seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat. *Neuroscience* 2000; 100(2): 335–44.

15. Cornish JL, Kalivas PW. Glutamate Transmission in the Nucleus Accumbens Mediates Relapse in Cocaine Addiction. *J Neurosci* 2000; 20(15): RC89.

16. Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, De Luca M A, Spina L, Cadoni C, *et al.* Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology* 2004; 47 Suppl 1:227-41.

17. Di Chiara G, Tanda G, Bassareo V, Pontieri F, Acquas E, Fenu S, Cadoni C, Carboni E. Drug Addiction as a Disorder of Associative Learning: Role of Nucleus Accumbens Shell/Extended Amygdala Dopamine. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 877: 461-85.

18. Grace AA. Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31(2-3): 330–41.

19. Kinsbourne M.From unilateral neglect to the brain basis of consciousness. *Cortex* 2006; 42(6): 869-74.

20. Pinelli A, Trivulzio S, Spezia R. Effects of tizanidine administration on precipitated opioid withdrawal signs in rats. *Drug Alcohol Depend* 1998; 50(1):81-8.

21. Paxinos G, Watson C: The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 4th ed., New York, Academic Press, 1998;

۲۲. حسینی، محمود؛ شریفی، محمدرضا؛ عطایی، رضی‌الله و علایی، حجت‌الله. بررسی تغییرات امواج خودبخودی مغزی در موش‌های صحرایی ورزش داده شده. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ۱۳۸۵، دوره ۱۳، شمارهٔ ۴، ص ۲۲–۲۱۵.

۲۳. نسیمی، علی؛ کریمیان، ابوالقاسم و علایی حجت‌الله. بررسی اثر تحریک الکتریکی ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA) بر اعتیاد به مورفین در رت. مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، ۱۳۸۳، دوره ۶، شماره ۳، ص ۴۵–۳۹.

24. 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.

25. Young GB, da Silva OP. Effects of morphine on the electroencephalograms of neonates: a prospective, observational study. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(11): 1955-60.

26. Braverman E, Smith R, Smayda R, Blum K. Modification of P300 amplitude and other electrophysiological parameters of drug abuse by cranial electrical stimulation. *Curr Therap Res* 1990; 48(4):586-96.

27. Pickworth WB, Brown BS, Hickey JE, Muntaner C. Effects of self-reported drug use and antisocial behavior on evoked potentials in adolescents. *Drug Alcohol Depend* 1990; 25(1): 105-10.

28. Vanderwolf CH, Kelly ME, Kraemer P, Streather A. Are emotion and motivation localized in the limbic system and nucleus accumbens? *Behav Brain Res* 1988; 27(1):45-58.

29. Dringenberg HC, Rubenstein ML, Solty H, Tomaszek S, Bruce A. Electroencephalographic activation by tacrine, deprenyl, and quipazine: cholinergic vs. non-cholinergic contributions. *Eur J Pharmacol* 2002; 447(1): 43-50.

30. Ray PG, Jackson WJ. Lesions of nucleus basalis alter chAT activity and EEG in rat frontal neocortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79(1): 62-8.

31. Vanderwolf CH, Leung LW, Backer GB, Stewart DJ. The role of serotonin in the control of cerebral activity: studies with intracerebral 5,7- dihydroxytriptamine. *Brain Res* 1989; 504(2): 181-91.

32. Pourshanazari A A, Alaei H, Rfati A. Effects of electrical stimulation of nucleus raphe dorsalis on initiation of morphine self-administration in rats. *Medical Journal of Islamic Academy of Sciences* 2000; 13(2):63-7.

33. Fiserová M, Consolo S, Krsiak M. Chronic morphine induces long-lasting changes in acetylcholine release in rat nucleus accumbens core and shell: an *in vivo* microdialysis study. *Psychopharmacology* 1999; 142(1): 85-94.

34. Rada P, Mark GP, Pothos E, Hoebel BG. Systemic morphine simultaneously decreases extracellular acetylcholine and increases dopamine in the nucleus accumbens of freely moving rats. *Neuropharmacology* 1991; 30(10): 1133-6.

35. Rada P, Pothos E, Mark GP, Hoebel BG. Microdialysis evidence that acetylcholine in the nucleus accumbens is involved in morphine withdrawal and its treatment with clonidine. *Brain Res* 1991; 561(2): 354-6.

36. Rada PV, Mark GP, Taylor KM, Hoebel BG. Morphine and naloxone, i.p. or locally, affect extracellular acetylcholine in the accumbens and prefrontal cortex. *Pharmacol Biochem Behav* 1996; 53(4): 809-16.

37. Chieng B, Williams JT. Increased Opioid Inhibition of GABA Release in Nucleus Accumbens during Morphine Withdrawal. *J Neurosci* 1998; 18(17):7033-9.

38. Xi ZX, Ramamoorthy S, Shen H, Lake R, Samuvel D J, Kalivas P W. GABA Transmission in the Nucleus Accumbens Is altered after Withdrawal from Repeated Cocaine. *J Neurosci* 2003; 23(8):3498-505.

39. Popoli P, Pezzola A, Reggio R, Tiburzi F. Selective agonists of metabotropic glutamate receptors elicit significant EEG effects when infused in the nucleus accumbens of rats. *Eur J Pharmacol* 1999; 367(2-3):183-8.

40. Berridge CW, O'Neil J, Wifler K. Amphetamine acts within the medial basal forebrain to initiate and maintain alert waking. Neuroscience 1999; 93(3): 885-96.

41. Ferger B, Kuschinsky K. Activation of dopamine D1 receptors or α1 adrenoceptors is not involved in the EEG effect of nicotine in rats. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharm* 1994; 350(4): 346-51.

42. Pickworth WB, Herning RI, Henningfield JE. Spontaneous EEG changes during tobacco abstinence and nicotine substitution in human volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251(3): 976-82.

43. Tjon GH, De Vries TJ, Nestby P, Wardeh G, Mulder AH, Schoffelmeer A N. Intermittent and chronic morphine treatment induces long-lasting changes in delta-opioid receptor-regulated acetylcholine release in rat striatum and nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol* 1995; 283(1-3):169-76.