● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ ششم، شمارهٔ ۴، ص ۱۹۰-۱۸۴، ۱۳۷۸

مقالهٔ پژوهشی

اثر تزریق ماده ۵ و ۷ دی‌هیدروکسی تریپتامین به داخل هسته‌های خلفی و میانی سجافی بر وابستگی به مورفین در موش صحرایی

علی اصغر پورشانظری[۱]، دکتر حجت‌ا... علایی[۲]، دکتر غلامرضا سپهری[۳] و دکتر علی رفعتی[۴]

خلاصه

تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که اعتیاد به مرفین در اثر اختلال در سیستم‌های نوروترانسمیتری به وجود می‌آید که در این میان سروتونین (5-HT) به عنوان یکی از مهم‌ترین این مواد و هسته‌های خلفی و میانی سجافی نیز به عنوان یکی از مهم‌ترین جایگاه‌های ترشح سروتونین مدّ نظر بوده‌اند. در این تحقیق با تزریق ماده ۵ و ۷ دی‌هیدروکسی تریپتامین (5,7DHT) (به عنوان یک نوروتوکسین که به طور انحصاری نورون‌های سروتونرژیک را تخریب می‌کند) به داخل هسته‌های مذکور تمایل به مورفین قبل از ایجاد وابستگی به مورفین مورد بررسی قرار گرفته است. در این طرح از دو روش رفتاری و الکتروفیزیولوژیک استفاده شده است. نتایج حاصله با استفاده از روش خود تزریقی نشان می‌دهد که تزریق 5,7DHT به داخل هسته‌های خلفی و میانی سجافی در گروه آزمون نسبت به گروه شاهد باعث افزایش تمایل موش‌های صحرایی به مورفین شده است. هم چنین بررسی علایم سندرم قطع مصرف مورفین بعد از تزریق نالوکسان در روز دهم در گروه دریافت کننده 5,7DHT نسبت به گروه شاهد، بیانگر افزایش وابستگی این گروه به مورفین است. از طرفی نتایج الکتروفیزیولوژیک در حالت هوشیاری (Freely Moving) نشان می‌دهد که امواج کلی مغزی (Total Power) در گروه دریافت کننده 5,7DHT نسبت به گروه شاهد کاهش یافته است. در مجموع نتایج این تحقیق نشان داد که اختلال در مسیرهای سروتونرژیک منشاء گرفته از هسته‌های خلفی و میانی سجافی می‌تواند یکی از علل افزایش تمایل به مورفین باشد و جبران این اختلالات و عدم تجویز داروهایی که تداخل عمل با سیستم سروتونرژیک دارند (مخصوصاً برای بیماران دریافت کننده مورفین)، در امر پیشگیری از اعتیاد به مورفین نقش دارد.

واژه‌های کلیدی: ۵ و ۷ دی هیدروکسی تریپتامین، هسته‌های سجافی، وابستگی به مورفین، موش صحرایی

۱- مربی، گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی -درمانی رفسنجان، ۲- دانشیار فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی -درمانی اصفهان، ۳- استادیار فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی -درمانی کرمان، ۴- مربی گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی یزد

مقدمه

روش‌های متداولی که در جهت درمان افراد معتاد به‌کار برده می‌شوند به طور معمول با موفقیت چندانی روبرو نبوده‌اند و متأسفانه اکثر افراد معتاد بعد از انجام مراحل ترک مجدداً به اعتیاد روی آورده‌اند (۱،۷،۹). از طرفی روش‌های درمانی فارماکولوژیک با مشکلاتی از قبیل تحمل نسبت به دارو، عوارض جانبی دارو، تداخل عمل دارویی و حتی اعتیاد به داروهای ترک اعتیاد همراه بوده‌اند (۴). لذا یافتن راهی برای پیشگیری از اعتیاد مقدم بر درمان آن می‌باشد. به همین منظور شناخت مکانیسم‌های ایجاد اعتیاد، یافتن عوامل زمینه‌ساز ایجاد وابستگی و شناخت مناطق عصبی درگیر در ایجاد اعتیاد در سیستم عصبی، راه را برای پیشگیری هموار خواهد ساخت. در تحقیق حاضر نقش هسته‌های خلفی و میانی سجافی و مسیرهای سروتونرژیک مربوط به آنها در روند پیشگیری از اعتیاد مورد نظر بوده است. تحقیقات نشان می‌دهند که تعدیل مسیرهای سروتونرژیک در کاهش عوارض ناشی از ترک اعتیاد اهمیت دارند (۶) و تغییر در سنتز و رهایش این ماده می‌تواند منجر به تغییرات خلق و خوی افراد معتاد گردد (۸). منتها تاکنون نقش هسته‌های خلفی و میانی سجافی و سیستم سروتونرژیک آنها بر روی پیشگیری از اعتیاد مورد بررسی قرار نگرفته است. با توجه به این که ماده ۵ و ۷ دی‌هیدروکسی تریپتامین یک نوروتوکسین انحصاری نورون‌های سروتونرژیک است (۳)، با تزریق داخل هسته‌ای این ماده به طور موضعی، نورون‌های سروتونرژیک تخریب گردید و سپس میزان تمایل به مورفین با استفاده از روش خود تزریقی ارزیابی شد. مطالعات الکتروفیزیولوژیک قبلی نشان داده‌اند که مصرف مزمن مورفین باعث کاهش توان کلی امواج مغزی می‌شود (۲). لذا از این شاخص برای ارزیابی وابستگی استفاده شد و در آخرین مرحله، از تزریق نالوکسان برای بررسی علایم سندرم قطع مصرف مورفین استفاده گردید.

مواد و روش کار

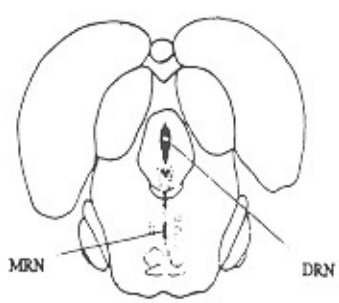
تحقیق بر روی ۲۴ موش صحرایی نر از نژاد ویستار به وزن ۱۰۰±۲۰۰ گرم انجام گردید. شرایط نگهداری حیوانات به صورت سیکل شبانه‌روزی با ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی به همراه غذا و آب کافی و در دمای ۲±۲۳ درجه سانتی‌گراد بود. حیوانات از مؤسسه انستیتو پاستور تهیه شدند و همگی داروها به جز مورفین سولفات که از شرکت تماد تهیه گردید، ساخت شرکت سیگما بودند.

روش کاشتن الکترودها

تمامی حیوانات با استفاده از کتامین (۱۵۰mg/kg) + رامپون (۰/۱mg/kg) به صورت تزریق داخل صفاقی بیهوش شدند و بعد از تأیید بیهوشی، شکاف کوچکی در ناحیه گردن ایجاد کرده و ورید وداجی سمت راست آشکار می‌گردید. آنگاه با ایجاد شکاف کوچکی در ورید، انتهای باریک کانول پلاستیکی به قطر خارجی ۲ میلی‌متر در جهت قلب وارد ورید گردیده و توسط گره‌ای از نخ سیلک در ورید ثابت می‌شد. بقیه کانول از زیر پوست گردن عبور داده شد تا از پشت سر حیوان خارج گردد. سپس در پشت سر حیوان در خط وسط یک برش ایجاد گردید و با استفاده از روش استریوتاکسی با مشخصات: A=-۸mm، L=۰mm و V=۵/۸ mm & ۷/۸mm به ترتیب برای هسته‌های خلفی و میانی سجافی (۱۰)، یک سوراخ به وسیله مته ۰/۵mm ایجاد گردید و سپس کانولی (از جنس سر سوزن شماره ۲۳) برای تزریق داخل هسته‌ای در این محل (در خط وسط) کاشته شد. دو سوراخ دیگر با مشخصات ثابت در قسمت‌های آهیانه‌ای و پیشانی چپ ایجاد گردید که در آنها الکترودهای نقره (۷۵μm) به طول دو میلی‌متر برای ثبت EEG کاشته شدند و سپس تمامی کانول‌ها و الکترودها به وسیله اکریل و سیمان دندانپزشکی و یک پیچ با اندازه مناسب از جنس استیل زنگ نزن محکم گردیدند. موش‌ها پس از به هوش آمدن به مدت یک هفته تحت مراقبت قرار گرفته و آماده آزمایش شدند.

روش تزریق داخل هسته‌ای

مقدار ۳ میکروگرم از ماده ۵ و ۷ دی‌هیدروکسی تریپتامین (که در ۳ میکرولیتر اسید اسکوربیک ۱٪ حل شده بود)، با استفاده از سرنگ هامیلتون، پمپ تزریق (Microinjection KD Scientific) و کانول از جنس سر سوزن



شکل ۱ : طرح شماتیک از برش مغزی در ناحیه هسته‌های خلفی، (MRN) و میانی سجافی (DRN) و نواحی تزریق ماده(5,7DHT)، منطبق با مشخصات اطلس Paxinos & Watson (۱۱) در موش صحرایی.

شماره ۲۷، به داخل هسته سجافی میانی تزریق گردید. تزریق به‌مدت ۳ دقیقه ادامه داشت و ۲ دقیقه بعد از اتمام تزریق با تغییر مشخصات استریوتاکس تزریقی مشابه در هسته خلفی تکرار می‌شد. در انتهای تمامی آزمایشات، پس از بیهوشی عمیق، مغز حیوانات از جمجمه خارج و جایگاه‌های تزریق به وسیله رنگ‌آمیزی به روش کریستال ویولت کنترل می‌گردید (شکل ۱).

روش ثبت

برای ثبت EEG، الکترودهای مربوطه به فیزیوگراف و رایانه متصل شدند و سپس با استفاده از برنامه نرم‌افزاری EE2 هر ۲۰ ثانیه یک بار امواج میانگین‌گیری، تفکیک و درصدبندی شده و توان کلی امواج مغزی (حاصل ضرب فرکانس در دامنه) ثبت می‌شد.

روش ارزیابی میزان تمایل به مورفین

برای ارزیابی میزان تمایل به مورفین از روش خود تزریقی در یک دوره ده روزه استفاده شد (۱۳). ابتدا موش‌ها به مدت ۲۴ ساعت از دریافت غذا محروم گردیدند و سپس در اطاقک مربوطه قرار داده شدند. با فشار دادن یک اهرم یک پلت غذا به وزن تقریبی ۴۵ میلی‌گرم به عنوان پاداش در اختیار حیوان قرار می‌گرفت و هم‌زمان با آن یک لامپ کوچک قرمز روشن شده و سبب تسریع در امر یادگیری می‌شد. هم چنین با هر بار فشار دادن اهرم، یک پمپ پریستالتیک به کار افتاده و مقدار ۰/۰۴ میلی‌لیتر محلول مورفین سولفات (و یا نرمال سالین برای گروه شاهد) با غلظت 5mg/ml در طول مدت ۲ ثانیه به داخل کانول گردنی تزریق می‌شد. طول دوره گرسنگی هر روز ۶ ساعت کاهش می‌یافت تا این که در روز پنجم عامل گرسنگی کاملاً حذف می‌شد. در تمام طول آزمایش از طریق رایانه تعداد دفعات فشار دادن اهرم (Lever Pressing) ثبت می‌شد.

روش ارزیابی میزان وابستگی

برای ارزیابی میزان وابستگی در روز دهم به تمامی حیوانات نالوکسان (2mg/kg) با حجم ۰/۴ میلی‌لیتر به صورت داخل صفاقی تزریق و علایم سندرم قطع مصرف شامل پرش (jumping)، کشش بدن (writhing)، تکاندن بدن (wet dog shaking)، و اسهال (diarrhea) مشاهده می‌گردید (۱۴).

مراحل آزمایش

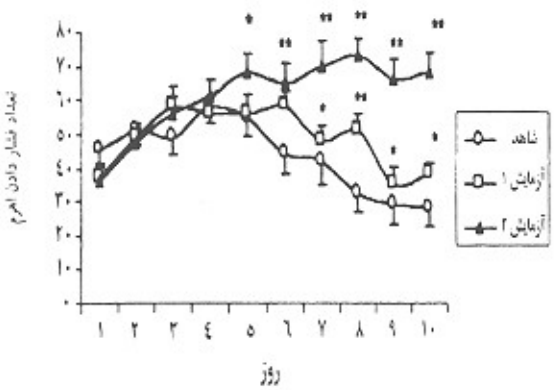
در روز اول موش‌ها با ۲۴ ساعت گرسنگی داخل دستگاه قرار می‌گرفتند و به آنها اجازه داده می‌شد تا ۱۰۰ دفعه اهرم را فشار دهند و هر بار یک پلیت غذا به عنوان پاداش دریافت کنند. از روز دوم هر موش به مدت ۲ ساعت در دستگاه قرار می‌گرفت و کانول حیوان به پمپ تزریق متصل می‌شد. از طرفی هر روز ۶ ساعت از طول دوره گرسنگی کاهش می‌یافت. در روز دهم از تمامی موش‌ها EEG ثبت شده و سپس با تزریق نالوکسان علایم سندرم قطع مشاهده و ثبت می‌گردید.

گروه‌ها و روش آماری

حیوانات به ۳ گروه هشت تایی تقسیم شدند. ۱- در گروه شاهد (sham) به جای 5,7DHT از مایع مغزی نخاعی مصنوعی و به جای مورفین از نرمال سالین استفاده شد. ۲- در گروه آزمون ۱ (Test 1) به جای 5,7DHT از مایع مغزی نخاعی مصنوعی استفاده شد، همراه با دریافت مورفین. ۳- در گروه آزمون ۲ (Test 2) از تزریق 5,7DHT و مورفین استفاده شد. در نهایت داده‌ها با روش آماری آنالیز واریانس (ANOVA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج

نتایج حاصل از تزریق 5,7DHT بر روی تعداد فشار دادن



نمودار ۱: *مقایسه اثر تزریق ماده ۵ و ۷ دی‌هیدروکسی تریپتامین به داخل هسته‌های خلفی و میانی سجافی به روی تعداد فشار دادن اهرم در طول مدت ده روز و روزانه ۲ ساعت در سه گروه هشت تایی از موش‌های صحرایی. گروه شاهد (بدون دریافت مورفین و 5,7DHT) گروه آزمون ۱ (با دریافت مورفین و مایع مغزی نخاعی مصنوعی به جای 5,7DHT) و آزمون ۲ (دریافت 5,7DHT قبل از دریافت مورفین). ستاره‌ها تفاوت معنی‌دار آماری را بین هر یک از گروه‌های آزمون در مقایسه با گروه شاهد نشان می‌دهند.*

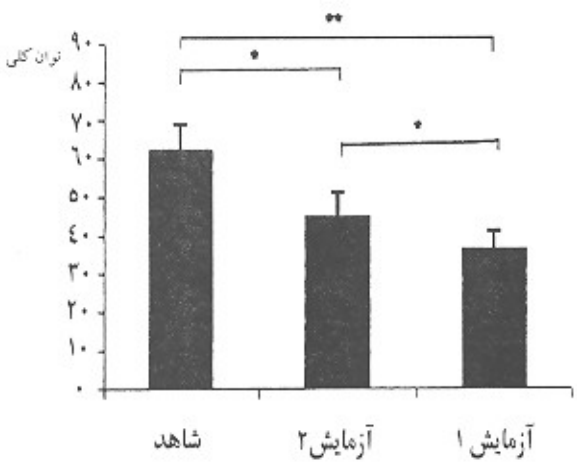
*=P<۰/۰۵

**=P<۰/۰۱

اهرم نشان می‌دهد که از روز پنجم به بعد تفاوت بین گروه‌ها معنی‌دار شده است ($P<0/01$) و بیشترین تعداد فشار دادن اهرم در گروه آزمون ۲ (با دریافت 5,7DHT) مشاهده می‌شود که نشان‌دهنده بیشترین میزان تمایل برای دریافت مورفین و ناشی از تخریب مسیرهای سروتونرژیک است. تفاوت موجود بین گروه ۱ و شاهد ($P<0/05$) مبین افزایش تمایل به خاطر دریافت مورفین است (نمودار ۱).

نتایج الکتروفیزیولوژیک در حالت هوشیاری (Freely Moving) نشان می‌دهند که توان کلی امواج مغزی (total power) در گروه آزمون ۲ (با دریافت 5,7DHT) در مقایسه با گروه شاهد و آزمون ۱ در کمترین حد است، به ترتیب ($P<0/01$) و ($P<0/05$)، که نشانگر بیشترین میزان وابستگی در این گروه نسبت به دو گروه دیگر است. کاهش توان کلی در گروه آزمون ۱ نسبت به گروه شاهد ($P<0/05$) ناشی از اثر مورفین بر روی توان کلی امواج مغزی می‌باشد (نمودار ۲).

بررسی علایم سندرم قطع بعد از تزریق نالوکسان نشان می‌دهد که بیشترین علایم در گروه دریافت کننده 5,7DHT وجود دارد. این افزایش در مورد پرش ($P<0/01$)، تکاندن بدن ($P<0/01$) وکشیدن بدن ($P<0/05$) معنی‌دار بوده و هم چنین این افزایش در مورد اسهال که به طور توصیفی بررسی شده است، مشهود است که مبین بالاترین میزان وابستگی فیزیکی به مورفین است. وجود این علایم در گروه آزمون ۱ حاکی از ایجاد وابستگی به علت دریافت مورفین است (جدول ۱).



نمودار ۲: *مقایسه میانگین توان کلی امواج مغزی در روز دهم آزمون خود تزریقی در سه گروه هشت تایی از موش‌های صحرایی. گروه شاهد (بدون دریافت مورفین و 5,7DHT)، گروه آزمون ۱ (با دریافت مورفین و مایع مغزی نخاعی مصنوعی به جای 5,7DHT) و آزمون ۲ (دریافت 5,7DHT قبل از دریافت مورفین). ستاره‌ها تفاوت معنی‌دار آماری را بین هر یک از گروه‌ها نشان می‌دهند.* *=$P<0/05$ **=$P<0/01$

بحث

مواد اعتیادآور هم از طریق جایگاه‌های پیش سیناپسی و هم پس‌سیناپسی بر عملکرد سروتونین اثر می‌گذارند، مانند اثر بر آنزیم آدنیلات سیکلاز (AC)، تریپتوفان هیدروکسیلاز (TRPH)، مونوآمین‌اکسیداز (MAO) و اثر بر انواع زیرگونه‌های گیرنده‌های

جدول ۱ : *مقایسه علایم سندرم قطع مصرف مورفین در روز دهم در گروه‌های شاهد (بدون دریافت مورفین و 5.7DHT) گروه آزمون ۱ (با دریافت مورفین و مایع مغزی نخاعی مصنوعی به جای 5.7DHT) و آزمون ۲ (دریافت 5.7DHT قبل از دریافت مورفین). اعداد جدول عبارتند از میانگین مشاهدات هر مورد (Mean±SE) در طول مدت نیم ساعت پس از تزریق نالوکسان (2mg/kg i.p). از آنجا که در گروه شاهد به علت عدم دریافت مورفین هیچگونه علایم سندرم قطع مشاهده نشد، مقایسه آماری بین دو گروه آزمون ۱ و آزمون ۲ انجام گرفته است* $P<0/05$=* و $P<0/01$=**.

علایم سندرم قطع / مصرف — گروه‌ها	دفعات کشش بدن (Writhing)	دفعات پرش (Jumping)	دفعات تکاندن بدن (Wet dog shaking)	شدت اسهال (Diarrhea)
گروه شاهد (بدون دریافت مورفین و 5.7DHT)	۰	۰	۰	۰
گروه آزمون ۱ (با دریافت مورفین و بدون 5,7DHT)	۲۱/۲±۸/۶	۸/۶±۰/۹۲	۱۸/۲۴±۰/۹	++
گروه آزمون ۲ (با دریافت مورفین و 5,7DHT)	۲۸/۲±۱/۱*	۲۸/۲±۳۴**	۳۰/۲±۴/۶**	++++

5-HT(A,B,C&D) (۶). سروتونین را می‌توان یک مسیر مشترک نهایی برای اعتیاد نامید (۱۶). بیشترین تراکم و سازماندهی این‌نورون‌ها در هسته‌های خلفی و میانی سجافی می‌باشد (۱۱). این ناحیه حاوی اجسام سلولی و گیرنده‌هایی برای سروتونین واوپیوئیدهای درون‌زا می‌باشد که به همین لحاظ برخی داروها ومواد می‌توانند اثراتشان را در این نواحی اعمال کنند (۱۵). مطالعات بیولوژیک نقش سیستم نوروترانسمیتری سروتونین رابر روی رفتارهای فیزیولوژیک نشان داده‌اند (۱۲). از آنجا که اعتیاد نوعی اختلال رفتاری وابسته به سیستم عصبی مرکزی می‌باشد و هسته‌های سجافی نیز یکی از مهم‌ترین جایگاه‌های درگیر در اعتیاد می‌باشند (۵،۱۲)، تغییر و اختلال در سیستم نوروترانسمیتری این هسته‌ها باعث ایجاد تغییراتی در مراحل اعتیاد خواهد شد. در این تحقیق با توجه به این فرض، در پی بررسی و اثبات نقش نورون‌های سروتونرژیک در مرحله تمایل قبل از ایجاد وابستگی بوده‌ایم و به همین منظور این نورون‌ها با استفاده از نوروتوکسین 5,7DHT به طور انتخابی تخریب گردیدند (۳). برای سنجش میزان تمایل از روش خود تزریقی (self administration) استفاده شد که این روش، خود راهی است که مستقیماً میزان مصرف دارو توسط معتاد را الگوسازی می‌کند. به طوری که هر گونه تغییر ایجاد شده در میزان مصرف دارو به طور مستقیم با تمایل حیوان و تغییر در خواص پاداشی ماده مخدر ارتباط دارد (۱۳). بنابر این افزایش تعداد فشار دادن اهرم در گروه دریافت کننده 5,7DHT می‌تواند دلیل افزایش تمایل به مورفین باشد. از طرفی کاهش تدریجی فشار دادن اهرم از روز پنجم به بعد (نمودار ۱) در گروه‌های شاهد و آزمون ۱ به علت حذف عامل گرسنگی می‌باشد. همچنین از آنجا که کاهش توان کلی (total power) امواج مغزی (نمودار ۲) می‌تواند وابستگی موش‌های صحرایی به مورفین رابه طور الکتروفیزیولوژیک نشان دهد (۲)، کاهش توان کلی امواج مغزی در گروه دریافت کننده 5,7DHT می‌تواند دلیل افزایش وابستگی به مورفین باشد. تفاوت‌های مشهود بین گروه شاهد و آزمون ۱ را می‌توان ناشی از مصرف مورفین دانست. در مجموع نتایج این مطالعه نشان می‌دهند که اختلال در مسیرهای سروتونرژیکی هسته‌های خلفی و میانی سجافی می‌تواند یکی از علل افزایش تمایل به مورفین باشد و جبران این اختلالات و عدم تجویز داروهایی که تداخل عمل با سیستم سروتونرژیک دارند، مخصوصاً برای بیماران مصرف کننده مورفین که مجبورند برای یک دوره درمانی مورفین مصرف کنند، می‌تواند کمک مهمی در امر پیشگیری از اعتیاد باشد. نتایج این مطالعه با تحقیقات قبلی که در این زمینه انجام شده است هم‌خوانی دارد. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهند در حیوانات معتاد سطح دوپامین، سروتونین و برخی اوپیوئیدهای درون‌زا از حد طبیعی کمتر است و هر عاملی که بتواند منجر به افزایش عملکرد سیستم‌های نوروترانسمیتری فوق شود در کاهش اختلالات ناشی از اعتیاد نقش دارد (۱۵). در مجموع می‌توان چنین حدس زد که عملکرد هسته‌های سجافی منجر به تسهیل سیستم‌های نوروترانسمیتری از قبیل سروتونین و اوپیوئیدهای درون‌زا گشته و از این طریق توانسته است منجر به تعدیل رفتار تمایل برای دریافت دارو شود. هم‌چنین احتمالاً عملکرد این هسته‌ها توانسته است با اثر غیر مستقیم بر سیستم پاداشی دوپامین، میل به دریافت دارو را تحت تأثیر قرار دهد و احتمالاً بر اساس مکانیسم‌های فوق در گروه آزمون ۲ که ماده ۵ و ۷ دی‌هیدروکسی‌تریپتامین را دریافت کرده‌اند، این دارو باعث تخریب نورون‌های سروتونرژیک و عدم رهایش این نوروترانسمیتر از پایانه‌های عصبی مربوطه شده است و در نهایت موجب جلوگیری از اثرات بازدارنده این نوروترانسمیتر بر روی تمایل به مورفین شده و در نتیجه تمایل به مورفین را در این گروه افزایش داده است.

سپاسگزاری

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد و هزینه‌های آن به عهده این دانشگاه بوده است. بدین‌وسیله از اعضاء محترم شورای پژوهشی و گروه فیزیولوژی تشکر می‌نمایم.

Summary

Effects of 5,7-dihydroxytryptamine Injection in Dorsal and Median Raphe Nuclei on Morphine Dependenc in Rat

AA. Pourshanazary, MS[1]; H. Allaei, PhD[2]; Gh. Sepehri, PhD[3]; and A. Rafati, DVM[4]

1. Instructor of Physiology, Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services Rafsanjan Iran. 2. Associate Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences and Health Services, Isfahan, Iran 3. Assistant Professor of Pharmacology, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran 4. Instructor of Physiology, Yazd University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

Previous studies have shown that morphine addiction is caused by abnormality in neurotransmission system. Serotonin is one of the most important neurotransmiters involved in addiction. The dorsal and median raphe nuclei are the important sites that synthesize and release this neurotransmiter. In this study we have injected 5,7-dihydroxytryptamine, a serotonergic neurotoxin into the dorsal and median raphe nuclei followed of evaluation of craving behaviour for morphine. Behavioural and electrophysiological studies (EEG) were conducted for the evaluation of morphine dependence. The results evaluated by self-administration method showed that, 5,7-dihydroxytryptamine increased craving for morphine in comparison with sham group. Furthermore the results of withdrawal syndrome signs showed that 5,7-dihydroxytryptamine increased dependency to morphine compared to the sham group. Electrophysiological study revealed that total power of EEG in 5,7-dihydroxytryptamine receiving group was less than the control group ($p<0.05$) by conclusion it seems that 5,7-dihydroxytryptamine can increase craving to morphine, by destroying serotonergic system. Therefore in patients who must receive morphine as an analgesic, prescription of drugs that interact with serotonergic system should be avoided.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1999; 6(4): 184-190
Key Words: *5,7DHT, Raphe nucleus, Morphine dependence, Rat*

References

1. Dongier M and Schwartz G. The feasibility of effective psycho-pharmacological treatments for alcoholism. *Br J Addict* 1989; 84(2): 227-228.
2. Ferger B and Kuschinsky K. Effects of morphine on EEG in rats and their possible relations to hypo-and hyperkinesia. *Psychopharmacology Berl* 1995; 117(2): 200-207.
3. Fletcher PJ. Effects of combined or separate 5,7-DHT lesions of the dorsal and median raphe nuclei on responding maintained by DRL 20s schedule of food reinforcement. *Brain Res* 1995; 675(1-2): 45-54.
4. Gold MS. Is there a treatment for drug abuse or addiction? *Contemp Psycol* 1993; 38: 119-120.
5. Hajos M and Shrap T. A 5-HT lesion markedly reduces the incidence of burst-firing dorsal raphe neurons in the rat. *Neurosci Lett* 1995; 204(3): 161-164.
6. LeMarquand D, Pihl RO and Benkelfat C. Serotonin and alcohol intake, abuse and dependence: Findings of animal studies. *Biol Psychiatry* 1994; 36(6): 395-421.
7. Liskow BI and Goodwin DW. Pharmacological treatment of morphine intoxication, withdrawal and dependence: A critical review. *J Stud Alcohol* 1987; 48: 356-370.
8. McBride WG and Ljubic T. Serotonin mechanisms in alcohol drinking behaviour. *Drug Der Re* 1993; 117-183.
9. Meyer RE. Prospects for a rational pharmacotherapy of alcoholism. *J Clin Psychiatry* 1989; 50(11): 403-412.
10. Paxinos G and Watson C: The rat brain in stereotaxic coordinates. 2nd Ed., New York, Academic Press, 1986; pp120-122.
11. Richard JE and Gugenhein R. Serotonergic axons in the brain. *Neurosci* 1982; 5: 14-20.
12. Richter L and Levin G. Serotonin and cognitive function of hippocampus. *Rev Neurosci* 1996; 72: 103-113.
13. Robert DCS and Goeders N. Drug self-administration: Neuromethods. *Human Pres Inc* 1992; 13: 349-394.
14. Romandini S, Cervo L and Samanian R. Evidence that drugs increasing 5-HT transmission, block jumping but not wet dog shakes in morphine abstinent rats: A comparison with clonidine. *J Pharm Pharmacol* 1984; 36(1): 68-70.
15. Sharp T, Bramwell SRand Grahame Smith DG. Release of endogenous 5-HT in rat ventral hippocampus evoked by

electrical stimulation of the dorsal raphe nucleus as detected by microdialysis. *Neuroscience* 1990; 39(3): 629-637.

16. Tomkins DM, Le AD and Sellers EM. Effect of 5-HT3 antagonist ondansetron on voluntry ethanol intake in rats and mice maintained on a limited access procedure. *Psycho Pharmacology Berl* 1995; 117(4): 479-485.