

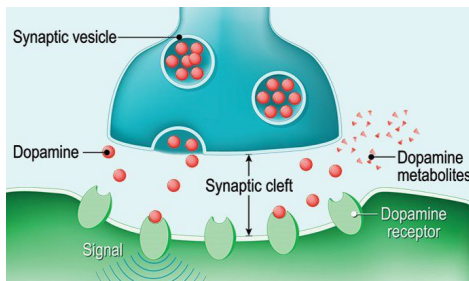
## دوپامین و اعتیاد

دکتر مجتبی سرکندی

کوکائین همراه با شوک پا یا صدایی که قبلاً با شوک پا مرتبط می‌باشد، مدل‌سازی می‌گردد. با این حال، ایده پیامدهای منفی یک مساله انسانی است و برای انسان، پیامدهای منفی به ندرت در زمان مصرف دارو تجربه می‌شود. بلکه پیامدهای آتی متصور هستند که در مقالات ذکر شده‌اند، مانند احتمال سرطان، مشکلات قلبی یا احتباس. این مفهوم از اعتیاد، بحث را به اعتیاد به مواد مخدر محدود کرده است و این پدیده را به مواد مخدری مانند هرویین و الکل مرتبط می‌کند که در صورت ترک، علائم ترک شدیدی دارند.

اعتیاد به مصرف اجباری و غیرپزشکی داروها توسط فرد اشاره دارد. این اصطلاح اغلب به صورت تحقیق‌آمیز به مصرف دارو توسط افراد دیگر یا مصرف دارو علی‌رغم عوارض جانبی منفی استفاده می‌شود، اشاره دارد. مفهومی که از بیانیه آلن لشنر (Alan Leshner)، رئیس مؤسسه ملی سوء مصرف مواد، استنباط می‌شود، اعتیاد را به‌عنوان «جستجوی اجباری مواد مخدر و مصرف آن حتی در مواجهه با پیامدهای منفی بهداشتی و اجتماعی» توصیف می‌کند. پیامدهای منفی به بحث اعتیاد اضافه شد، همان‌طور که در حیوانات با فشار دادن اهرمی برای پاداش

دوپامین کنترل تحریکی نورون‌های ورودی آزادکننده گلوتامات را روی نورون‌های خروجی آزادکننده GABA تعدیل می‌کند. دوپامین توسعه تغییرات سلولی طولانی‌مدت را تسهیل می‌کند که تأثیر گلوتامات را تقویت یا کاهش می‌دهد و این سازگاری‌ها اثربخشی پیش‌بینی‌کننده‌های پاداش را برای کنترل رفتارهای جستجوی بعدی تعیین می‌کند. در ادامه، چهار جنبه از عملکرد دوپامین با اعتیاد بیان می‌شوند: (الف) حیوانات فاقد دوپامین فقط رفلکس‌های بدون قید و شرط دارند، (ب) شلیک فازی نورون‌های دوپامین در یادگیری (تقویت‌کننده)، (ج) شلیک تونیک نورون‌های دوپامین، انگیزه را کنترل می‌کند یا به آن کمک می‌کند و (د) اتکا به عادت، علاقه به سایر مشوق‌ها را کاهش می‌دهد.



شکل ۱- نمای شماتیک مکانیسم اثر دوپامین

## حیوانات فاقد دوپامین فقط رفلکس‌های بدون قید و شرط دارند.

حیوانات بالغ با آسیب انتخابی به سیستم دوپامین خود غیر فعال

یکی از مشکلات این تعاریف چنین است که آن‌ها به‌طور یکسان در طیف وسیعی از داروهای اعتیادآور اعمال نمی‌شوند و به‌طور یکسان در مورد پاداش‌های قدرتمند دیگر به کار نمی‌روند. بنابراین، بحث‌ها حول موضوعاتی مانند اعتیادآور بودن ماری‌جوانا، قمار یا مواد غذایی پرکالری شکل می‌گیرد. اگرچه اثرات مستقیم و علایم ترک در داروهای اعتیادآور متفاوت است، اما همه این داروها و برخی از پاداش‌های دیگر بر سیستم پاداش مغز و نوسانات خارج سلولی انتقال‌دهنده عصبی دخیل دوپامین تأثیر می‌گذارند. در این بررسی، ابتدا نقش دوپامین در فیزیولوژی و رفتار را مورد بحث قرار می‌دهیم و سپس توضیح می‌دهیم که چگونه داروها و مواد اعتیادآور سیستم دوپامین را برای تداوم رفتار ناسازگار فعال می‌کنند.

## سیستم دوپامین و رفتار

دوپامین یک انتقال‌دهنده عصبی است: یک ماده شیمیایی که توسط نورون‌ها سنتز می‌شود و به روش‌هایی آزاد می‌شود که بر فعالیت سایر نورون‌ها تأثیر می‌گذارد. گاهی اوقات آن را به‌عنوان یک تعدیل‌کننده عصبی (نوعی فرعی از انتقال‌دهنده‌های عصبی) می‌شناسند، زیرا بیشتر برای تعدیل حساسیت به سایر انتقال‌دهنده‌های عصبی به جای جایگزینی آن‌ها عمل می‌کند. در جسم مخطط، جایی که آشکارترین، اما نه تنها، عملکردهای انگیزشی خود را دارد،

نارسایی قلبی می‌گیرند. با این حال، اگر توانایی سنتز محصولات جانبی دوپامین - دو انتقال‌دهنده عصبی مرتبط نوراپی‌نفرین و اپی‌نفرین - احیا شود، حیوانات به‌طور طبیعی متولد می‌شوند و برای چند هفته زنده می‌مانند. آن‌ها وزن کم می‌کنند، کم‌فعال هستند، فقط به حداقل می‌رسند و حالت قوز کرده دارند، مانند حیوانات عادی که از دوپامین تهی شده‌اند، در جستجوی غذا و خوردن آن‌ها ناکام هستند. در صورت عدم درمان، از گرسنگی نیز می‌گیرند. در این مورد، حیوانات هرگز یاد نگرفتند که به محرک‌های پیش‌بینی‌کننده پاسخ دهند. آن‌ها همچنین فقط رفلکس‌های بدون قید و شرط را دارند.

اختلالات در موش‌های دارای کمبود تیروزین را می‌توان با تزریق پیش‌ساز دوپامین L-DOPA معکوس کرد. این پیش‌ماده جذب شده و به دوپامین متابولیزه می‌شود که توسط نورون‌های سنتی ذخیره می‌گردد و زمانی که این نورون‌ها فعال هستند، آزاد می‌شود. تزریق L-DOPA دو بار در روز برای حفظ وزن تقریباً طبیعی در این حیوانات کافی است. تزریق L-DOPA یک بار در روز تغذیه را به مدت تقریباً ۸ ساعت باز می‌گرداند، اما برای بقا کافی نیست. تزریق آگونیست‌های مستقیم دوپامین - داروهای که در گیرنده‌های دوپامین عمل می‌کنند - مستقل از فعال بودن سیستم دوپامین - مؤثر نیستند. در واقع، آن‌ها اثر معکوس دارند. آزاد شدن دوپامین فقط

هستند. اگر به‌طور مصنوعی تغذیه نشوند، از گرسنگی می‌گیرند (۱). آن‌ها ظرفیت حرکتی مناسبی دارند: به شوک پا پاسخ می‌دهند، توانایی تکان دادن سر، تمیز کردن خود و تلاش برای فرار از محدودیت را حفظ می‌کنند. اگر در آب عمیق قرار گیرند، شنا و اگر در حمام یخ قرار گیرند، فرار می‌کنند. با این حال، حیوانات فاقد دوپامین حرکات خود به خودی را در یک میدان باز نشان نمی‌دهند. فقط به محرک‌های لمسی، شنوایی یا بصری خفیف پاسخ‌گو هستند و در پیروی از محرک‌های متحرک یا پاسخ به بوی غذا شکست می‌خورند. این حیوانات آب یا غذای آرایه شده در آزمایش‌های استاندارد را رد می‌کنند و می‌گذارند که روی کف قفس‌هایشان پخش شوند. به بیان ساده، این حیوانات دارای رفلکس‌های بدون قید و شرط و عاداتی هستند که قبل از آسیب دیدگی آموخته‌اند، اما نمی‌توانند پاسخ‌های جدیدی بیاموزند. علاوه بر این، پس از آسیب دیدگی، آن‌ها فاقد انگیزه برای واکنش به محرک‌های پیش‌بینی‌کننده هستند. این امر برای زندگی حیاتی است. محرک‌های پیش‌بینی‌کننده حیوان را از یک پاداش به سمت دیگری هدایت می‌کنند.

زیست‌شناسان سلولی می‌توانند توانایی جانوران برای سنتز تیروزین هیدروکسیلاز - پیش‌ساز دوپامین - از مواد مغذی را تغییر دهند. چنین حیواناتی در رحم به دلیل

و شرط و محرک‌هایی که بلافاصله قبل از آن‌ها (پیش‌بینی) وجود دارند، می‌باشد. علاوه بر این، دو منبع عصبی شکل‌پذیری درگیر است: یکی بین پایانه‌های تحریکی و نورون‌های دوپامین و دیگری بین ورودی‌های تحریکی گلوتاماترژیک جسم مخطط و نورون‌های خروجی GABA که ورودی سیناپسی تعدیل‌کننده را از سیستم دوپامین دریافت می‌کنند. اگرچه مطالعات پیش‌بینی‌های دوپامین به جسم مخطط در منابع غالب شده است، سیستم دوپامین به سایر قسمت‌های مغز می‌پردازد و مطالعات ضایعات و فارماکولوژیک نشان می‌دهند که نقش‌های مشابه، اما نه یکسان، در جستجوی دارو و ترک آن دارند.

پاسخ دوپامینرژیک به محرک‌های پاداش‌دهنده، فعال‌سازی فازی (پخش شلیک) می‌باشد. نورون‌های دوپامین پاسخی بدون قید و شرط به محرک‌های شدید، محرک‌های جدید، پاداش‌ها و مجازات‌ها دارند، پاسخ آن فعال‌سازی فازی نامیده می‌شود که بیشتر به‌عنوان شلیک انفجاری شناخته می‌شود. پاسخ‌ها به تنبیه‌کنندگان پیچیده است، اما پاسخ‌ها به پاداش‌هایی مانند غذا، ترشحات انعکاسی، پیوندی و انفجاری هستند. پاسخ‌های مشابهی در پاسخ به پیش‌بینی‌کننده‌های غذا در نتیجه مجاورت ایجاد می‌شوند. از طریق ارتباط‌های مکرر بین پیش‌بینی‌کننده‌ها و غذا، نورون‌های دوپامین با انفجارهایی به محرک‌هایی پاسخ می‌دهند که بلافاصله

در زمان‌هایی که سلول‌ها فعال می‌شوند، ضروری است. تحویل موضعی ژن‌ها برای سنتز تیروزین هیدروکسیلاز (و یک کوفاکتور مورد نیاز) می‌تواند عملکرد دوپامین را در مناطق موضعی بازبایی کند. تزریق مخطط پشتی توانایی خوردن و نوشیدن را بازبایی می‌کند، در حالی که تزریقات مخطط شکمی، حرکت طبیعی را بازبایی می‌کند، که جزء پیدا کردن پاداش‌های دور است.

به‌طور خلاصه، کاهش دوپامین باعث می‌شود حیوانات قادر به یادگیری رفلکس‌های شرطی نباشند. حیواناتی که بدون دوپامین متولد می‌شوند، هرگز رفلکس‌های شرطی ایجاد نمی‌کنند و حیواناتی که سیستم‌های دوپامین خود را در بزرگسالی از دست می‌دهند، رگه‌های حافظه‌ای برای رفلکس‌های شرطی دارند اما دیگر این پاسخ‌ها را به محرک‌های پیش‌بینی‌کننده نشان نمی‌دهند. توانایی سیستم برای شرطی کردن واکنش انفجاری به پیش‌بینی‌کننده‌های پاداش به حیوان اجازه می‌دهد تا بیاموزد غذا، سرپناه و تماس‌های اجتماعی پیدا کند و به او کمک کند تا از محرک‌های دردناک یا تهدیدکننده آن اجتناب کند.

## پاسخ‌های دوپامین فازی: شلیک انفجاری و یادگیری ابزار

عادات جستجو به یادگیری، ارتباط بین محرک‌های پاداش‌دهنده بدون قید

نمی‌شوند. برخی از نورون‌های دوپامین توسط تنبیه‌کننده‌ها و پیش‌بینی‌کننده‌های مجازات مهار می‌شوند. تحقیقات بیشتری در این زمینه مورد نیاز است، زیرا شواهد نشان می‌دهند که در موش‌ها، پیش‌بینی‌کننده‌هایی که کوکایین به تأخیر می‌اندازند، در زمانی که حیوان آماده کار کردن برای آن می‌باشد و در دسترس نیستند، بدتر می‌شوند. محرک‌های نفرت‌انگیز حالت ذهنی نفرت‌انگیزی را ایجاد می‌کنند، حالتی که حیوان معتاد از مصرف بیشتر کوکایین اجتناب می‌کند. به نظر می‌رسد که الگوی مشابهی از انگیزه اکتسابی برای سایر داروهای اعتیادآور نیز یافت شود.

### داروهای اعتیادآور

داروهای اعتیادآور عادت‌زا هستند و سیستم دوپامین را فعال می‌کنند.

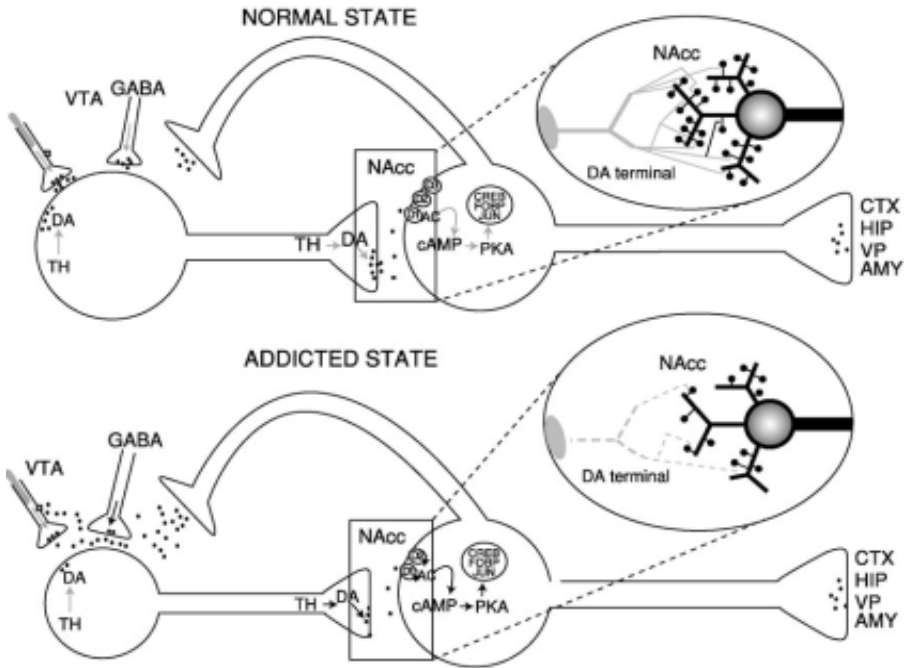
شلیک انفجاری توسط محرک‌های پیش‌بینی‌کننده که حیوانات را به سمت داروهای اعتیادآور سوق می‌دهد، باید آموخته شود و زمانی ایجاد می‌شود که محرک‌ها به‌طور قابل اعتمادی قبل از شلیک انفجاری ناشی از پاداش‌های بی‌قید و شرط باشند. هب (Hebb) در سال ۱۹۴۹، مکانیزمی را برای توسعه شلیک انفجاری به پیش‌بینی‌کننده‌ها ترسیم کرد. این شلیک انفجاری نورون‌های دوپامینرژیک در پاسخ به پاداش‌های بدون قید و شرط، پاسخ‌های انفجاری را به محرک‌های پیش‌بینی‌کننده ایجاد می‌کند که بلافاصله قبل از پاداش‌های بدون قید و شرط و

قبل از آن هستند و به‌طور قابل اعتمادی پاداش را پیش‌بینی می‌کنند. همان‌گونه که پیش‌بینی‌کننده‌های فوری آموخته می‌شوند، پاسخ‌های انفجاری به پیش‌بینی‌کننده‌ها به‌طور فزاینده‌ای زودتر توسعه می‌یابند. در ادامه، خواهیم دید که پیش‌بینی‌کننده‌های داروهای اعتیادآور نیز پاسخ‌های انفجاری را در سیستم دوپامین ایجاد می‌کنند.

شلیک انفجاری شامل گروه‌هایی از دو تا تقریباً هشت تخلیه (گاهی طولانی‌تر) در پاسخ به ورودی‌های تحریک‌کننده است. انفجارها را می‌توان با فواصل و شدت پتانسیل‌های عمل متوالی از شلیک خودبه‌خود جدا کرد. دامنه تخلیه‌های متوالی رو به کاهش می‌باشند و فواصل بین پتانسیل اول و دوم (تقریباً ۶۰ میلی‌ثانیه) و بین فواصل کوتاه بعدی (تقریباً ۱۲۰ میلی‌ثانیه) است. در مقابل، تخلیه‌های تک اسپایک (spike)، با فواصل متوسط بین ۱۵۰ و ۵۰۰ میلی‌ثانیه طولانی‌تر و متغیرتر هستند. شلیک انفجاری توسط ورودی‌های گلوتاماترژیک یا کولینرژیک ایجاد می‌شود.

در سیستم دوپامین، این ورودی‌ها از دو هسته حسی مرتبط در ساقه مغز ناشی می‌شوند: هسته‌های تگمنتال (tegmental nuclei) خلفی جانبی (laterodorsal) و پونتین (pontine).

پاسخ‌ها به محرک‌های تنبیهی نیز در مطالعات اعتیاد مهم هستند، اما هنوز باید به‌طور کامل درک شوند. همه نورون‌های دوپامینرژیک در پاسخ به تنبیه‌کننده‌ها منفجر



شکل ۲- نمای شماییک دوپامین در حالت طبیعی و اعتیاد

ما، هرچند با جزئیات بسیار کمتر، همچنین می‌دانیم که افسردگی سیستم دوپامین برای نشانه‌هایی ایجاد می‌شود که پاداش‌های تاخیری را پیش‌بینی می‌کنند. در مورد کوکائین، نشانه‌هایی که دسترسی تاخیری به کوکائین را پیش‌بینی می‌کنند، بدتر می‌شوند. معتادان برای اجتناب از نشانه‌هایی که این تاخیرها را پیش‌بینی می‌کنند، تلاش می‌کنند و اجتناب به‌طور فزاینده‌ای و به‌صورت تدریجی تبدیل به عادت به مواد مخدر می‌شود. به نظر می‌رسد که اثرات کوکائین برای سایر مواد مخدر نیز صادق باشد.

همچنین تقویت طولانی‌مدت سیناپس‌ها بین نورون‌های حسی حاوی گلوتامات و نورون‌های خروجی مخطط D1 ایجاد می‌شود. همچنین باعث ایجاد افسردگی طولانی‌مدت سیناپس‌های بین نورون‌های حسی حاوی گلوتامات و نورون‌های خروجی مخطط D2 می‌گردد، تقویت و افسردگی طولانی‌مدت (که در سایر مناطق دریافت‌کننده ورودی دوپامین نیز ایجاد می‌شود) عادات واکنش نسبتاً دائمی به‌وجود می‌آورد که توسط آن توالی‌هایی از محرک‌های محیطی حیوان را به سمت دارو هدایت می‌کند.

سیستم دوپامین را فعال می‌کند. همچنین جذب دو مورد دیگر انتقال دهنده‌های عصبی (نوراپی نفرین و سروتونین) را مسدود می‌کند. کوکائین دارای اثرات بد و همچنین پاداش می‌باشد. اثرات بد آن ممکن است به دلیل انسداد ناقل نوراپی نفرین یا سروتونین توسط کوکائین باشد. همبستگی‌های رویدادهای بد، از جمله فعال‌سازی پیش‌بینی‌کننده‌های آن‌ها، به هسته هابنولا جانبی (lateral habenula nucleus) منتقل می‌شوند، که به‌صورت ترانس سیناپسی سیستم دوپامین را مهار می‌کند. از بین برآمدگی‌های مختلف سیستم دوپامین، پیش‌بینی به جسم مخطط پشتی برای شکل‌گیری عادت مهم‌ترین به نظر می‌رسد.

کوکائین سطوح دوپامین پایه را چند برابر افزایش می‌دهد و در دوزهای خود تجویز، دوپامین مخطط پایه را ۳ تا ۵ برابر افزایش می‌دهد. کوکائین باعث می‌شود که پیک‌های انباشته‌شده ناشی از شلیک انفجاری قابل مشاهده‌تر باشد. اگر سیستم‌های دوپامین آسیب ببینند، موش‌ها همچنان به آپومورفین (آگونست پس‌سیناپسی دوپامین) پاسخ می‌دهند، اما تمایل خود را برای پاسخ به کوکائین (یک مهارکننده جذب دوپامین) از دست می‌دهند. دوزهای پایین آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامین باعث می‌شود که موش‌ها میزان پاسخ خود را افزایش دهند و بیش از دوزهای معمولی کوکائین در ساعت مصرف کنند.

در اینجا بررسی می‌شود که آیا هر یک از داروهای اعتیادآور اصلی سیستم دوپامین را فعال می‌کند یا خیر. اگرچه کوکائین، آمفتامین، مواد افیونی، الکل، نیکوتین، حشیش، باریتورات‌ها و بنزودیازپین‌ها سیستم دوپامین را فعال می‌کنند، اما این کار را به درجات مختلف انجام می‌دهند. کافتین در دوزهای بالا سیستم دوپامین را فعال می‌کند، اما اثرات درون سلولی، دوپامین مانند و با دوز پایین خود را دارد. غذاهای پرانرژی و شاید هیجان‌ات‌قمار، همچنین سیستم دوپامین را فعال می‌کنند و این کار را در سطوحی انجام می‌دهند که باید باعث واکنش ناگهانی شوند.

## کوکائین

کوکائین یک محرک روانی حرکتی است. کوکائین و آمفتامین از محرک‌های سنتی استریکنین، پنتیلین تترازول و پیکروتوکسین که تشنج ایجاد می‌کنند و اعتیادآور نیستند، متمایز می‌شود. کوکائین سطوح دوپامین خارج سلولی را افزایش می‌دهد و ایجاد عادت می‌کند. این امر باعث ایجاد نوعی سرخوشی می‌شود که با سرخوشی آمفتامین همپوشانی دارد، اما کاملاً متمایز از سرخوشی منتسب به سایر مواد مخدر است. اثر محرک کوکائین باعث افزایش رفتار و خلق‌وخو و کاهش کسالت و خستگی می‌شود.

کوکائین با انسداد بازجذب دوپامین توسط ناقل دوپامین، مولکولی که توسط نورون‌های دوپامینرژیک بیان می‌شود،

شود، باعث واکنش‌های رفتاری بد می‌شود. در مقابل، یک نشانه چشایی که با دسترسی تاخیری به مصرف خودسرانه نمک همراه است، چنین تاثیری ندارد. پاسخ‌های دهانی شبیه به آن‌هایی هستند که توسط مزه‌های تلخ بی‌قید و شرطی مانند کینین ایجاد می‌شوند: موش‌ها این محلول‌ها را از دهان خود بیرون می‌ریزند و بیرون می‌آورند. هنگامی که یک مزه به یک محرک بد شرطی تبدیل می‌شود، دوپامین مخطط را کاهش می‌دهد، انتشار، یک حالت بد ایجاد کرده است، یک وضعیت شرطی‌سازی منفی ایجاد می‌کند. این رهایی از حالت بد است - به دلیل سرنخی که نشان‌دهنده مصرف فوری کوکایین می‌باشد - که به نظر می‌رسد تقویت شده است. هورمون استرس CRF به‌عنوان منبع حالت بد پیشنهاد شده است. تزریق‌های ریزمغز میانی شکمی یک آنتاگونیست گیرنده CRF تا حدی توانایی کینین را برای مهار آزادسازی دوپامین مسدود می‌کند. درک روشی که نشانه‌های دسترسی به تأخیر یا در دسترس نبودن، اضطراب و مصرف مواد مخدر را اصلاح می‌کنند، برای بهبود مدل‌های حیوانی اعتیاد مهم است، زیرا این نشانه‌ها باعث ایجاد رفتار می‌شوند.

پاسخ‌های دهانی با پاسخ‌های مشاهده شده در معتادان انسانی همسو بودند.

هنگامی که دوزهای بالایی از آنتاگونیست‌ها داده می‌شود، اثر پاداش کوکایین مسدود می‌شود. در طول مصرف خودسرانه کوکایین، موش‌ها هر زمان که سطح دوپامین خارج سلولی آن‌ها به آستانه‌ای تقریباً دو برابر سطح پایه طبیعی خود کاهش یابد، به تزریق بعدی پاسخ می‌دهند.

حیواناتی که کوکایین را تجربه کرده‌اند، نه تنها در مورد اثرات مفید دارو، بلکه در مورد عوارض جانبی ناخوشایند پرهیز از کوکایین که پس از قرار گرفتن در معرض کوکایین رخ می‌دهد، یاد می‌گیرند. آن‌ها یاد می‌گیرند که به مکان‌هایی نزدیک شوند که در آن‌ها تزریق فوری کوکایین انجام شده و از مکان‌هایی که در آن‌ها تزریق پس از ۱۵ دقیقه صورت می‌پذیرد، اجتناب کنند. دوزهای پایین کوکایین باعث افزایش صداهای ۲۲ کیلوهرتز می‌شود که نشان‌دهنده بی‌زاری است. چنین اثرات بدی مانند سیگنال‌دهی آدرنرژیک یا سروتونرژیک ممکن است مستقیماً توسط کوکایین یا اثرات بعدی آن ایجاد شود که ناشی از اضمحلال قبلی اثرات مثبت کوکایین است. موش‌ها همچنین یاد می‌گیرند که نشانه‌های همراه با دسترسی تاخیری به کوکایین بسیار بد هستند. به‌عنوان مثال، طعم معمولی اشتهاآور ساخارین زمانی که به‌طور مکرر در یک دوره ۳۰ یا ۴۵ دقیقه‌ای قبل از فرصتی برای مصرف خودسرانه کوکایین تزریق



در بیان گیرنده‌های دوپامین D2 به وجود می‌آید و احتمالاً حساسیت آن‌ها را نسبت به پاداش‌های غیرعادی کاهش می‌دهد.

### اوپیات‌ها

اوپیات‌ها شامل مورفین، هرویین، کدیین، فنتانیل و اکسی کدون خواب‌آورهای آرام‌بخش هستند که به‌طور غیرمستقیم سطح دوپامین را افزایش، تنش و درد را کاهش می‌دهند و عادت به وجود می‌آورند. این داروها باعث ایجاد سرخوشی متفاوت از اثرات سرخوشی کوکائین یا آمفتامین، اما با درجاتی از همپوشانی با اثرات ناشی از الکل، بنزودیازپین‌ها و باربیتورات‌ها می‌شوند. اوپیات‌ها دارای سه دسته گیرنده هستند. اعمال در گیرنده  $\mu$  اوپیویدی، که در ناحیه تگمنتال شکمی موضعی است، برای اثرات ایجاد عادت اوپیات‌ها اولیه است. موش‌ها برای تریق آگونیست انتخابی  $\mu$  DAMGO ([D-ALA 2, N-Me-Phe4-Gly 5-ol]-enkephalin) به این ناحیه فشار می‌آورند، جایی که دو برابر مؤثرتر از آگونیست DPDPE ([D-Pen 2, D-Pen 5]-enkephalin) می‌باشد. این ترکیبات سیستم دوپامین را با همان تفاوت نسبی در قدرت مهار می‌کنند. اندومورفین-1 درون‌زا  $\mu$  اوپیویدی خود به خود در این منطقه تجویز می‌شود. هرویین به شکل مصرف داخل وریدی ترجیح داده می‌شود. سریع‌تر از مورفین وارد مغز می‌شود، به سرعت متابولیزه می‌گردد

در افراد معتاد به کوکائین کاهش طولانی‌مدتی در بیان گیرنده‌های دوپامین D2 به وجود می‌آید، که احتمالاً حساسیت آن‌ها را نسبت به پاداش‌های غیرعادی کاهش می‌دهد.

### آمفتامین‌ها

آمفتامین، مت‌آمفتامین و داروهای مرتبط نیز محرک‌های روانی حرکتی هستند. آن‌ها سطح دوپامین را افزایش می‌دهند و مانند کوکائین ایجاد عادت می‌کنند. اثرات مستقیم آمفتامین‌ها افزایش خلق‌وخو، افزایش هوشیاری و رهایی از خستگی است و علائم ترک آن‌ها فعالیت افسرده، خلق افسرده و بی‌انگیزگی است. حیوانات یاد می‌گیرند از نشانه‌هایی که دسترسی تاخیری به آمفتامین را پیش‌بینی می‌کنند اجتناب نمایند. آمفتامین‌ها سطح دوپامین خارج سلولی را با آزاد کردن دوپامین از وزیکول‌ها و با معکوس کردن ناقل دوپامین افزایش می‌دهند. آمفتامین باعث ترشح سریع دوپامین می‌شود. در یک آزمایش معمولی خود تجویزی، دوپامین پایه، همراه با آزادسازی فازی دوپامین، چند برابر افزایش می‌یابد. دوزهای پایین آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامین باعث افزایش مصرف آمفتامین می‌شود. دوزهای بالا باعث پاسخ به انقراض می‌شوند. همانند افراد معتاد به کوکائین، در اشخاص معتاد به مت‌آمفتامین، کاهش طولانی‌مدت

نزدیک شوند که پاداش را پیش‌بینی می‌کنند، بلکه از نشانه‌های پیش‌بینی‌کننده شرایطی که مواد افیونی در دسترس نیستند، نیز اجتناب می‌کنند. اویپات‌ها اثرات رفتاری متعددی دارند: درد را کاهش می‌دهند، تغذیه را تحریک می‌کنند و دیسترس‌های اجتماعی را کاهش می‌دهند. آن‌ها حداقل دو شکل از اثرات منفی مستقیم دارند. اولاً، آن‌ها دارای اثرات منفی مستقیم، با واسطه گیرنده  $\kappa$  اوپیویدی، اویپات‌ها در پیرامون هستند. دوم، آن‌ها اثرات بدی روی گیرنده‌های  $\kappa$  اوپیویدی در مغز دارند.

همانند مصرف کنندگان معتاد به کوکائین و متامفتامین، در افراد معتاد به اویپات‌ها کاهش طولانی‌مدت در بیان گیرنده‌های دوپامین  $D2$  مشاهده می‌شود، که احتمالاً حساسیت آن‌ها را نسبت به پاداش‌های غیرعادی کاهش می‌دهد.

(دو گروه استیل خود را از دست می‌دهد) و با ورود به مغز تبدیل به مورفین می‌شود. این خود تجویزی سطح دوپامین را تقریباً به همان اندازه میزان کوکائین افزایش می‌دهد. مکانیسمی که اویپات‌ها سیستم دوپامین را فعال می‌کنند، ترانس سیناپسی است. این نورون‌های حاوی GABA را که به‌نوبه خود نورون‌های دوپامین را تحت کنترل مهارتی نگه می‌دارند، مهار می‌کند. بنابراین، مورفین سیستم دوپامین را با عمل روی این سلول‌ها یا نورون‌های گابا نزدیک از بین می‌برد. جدیدترین شواهد نشان می‌دهند که هرویین به‌طور انتخابی یک زیرگروه داخلی از نورون‌های دوپامین را که به پوسته داخلی جسم مخطط شکمی پیش می‌روند، مهار می‌کند. موش‌ها یاد می‌گیرند نه تنها به نشانه‌هایی

## منابع

1. Wise RA. Koob GF. The development and maintenance of drug addiction. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39: 254–262.
2. Blaine SK. Nautiyal N. Hart R. Guarnaccia JB. Sinha R. Craving, Cortisol and behavioral alcohol motivation responses to stress and alcohol cue contexts and discrete cues in binge and non-binge drinkers. *Addict Biol* 2018; 24: 1096–1108.
3. de Jong JW. Afjei SA. Pollak Dorocic I. Peck JR. Liu C. A neural circuit mechanism for encoding aversive stimuli in the mesolimbic dopamine system. *Neuron* 2018; 101: 133–135.
4. Wenzel JM. Su ZI. Shelton K. Dominguez HM. von Furstenberg VA. Ettenberg A. The dopamine antagonist cis-flupenthixol blocks the expression of the conditioned positive but not the negative effects of cocaine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2013; 114–15: 90–96.
5. Wheeler RA. Aragona BJ. Fuhrmann KA. Jones JL. Day JJ. Cocaine cues drive opposing context-dependent shifts in reward processing and emotional state. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 1067–1074.
6. Kalant H. Comparative aspects of tolerance to, and dependence on, alcohol, barbiturates, and opiates. In: *Alcohol Intoxication and Withdrawal*. New York: Plenum MM Gross; 1977: 169–186.
7. Zhu Y. Wienecke CF. Nachtrab G. Chen X. A thalamic input to the nucleus accumbens mediates opiate dependence. *Nature* 2016; 530: 219–222.