



The effects of topiramate on the acquisition and expression of morphine-induced place conditioning and behavioral sensitization in mice

Fatemeh Farokhi¹, Seyed Said Pournaghash Tehrani¹, Hedayat Sahraei^{2*}, Azam Bakhtiarian³, Hassan Ghoshooni², Seyedeh Maedeh Fatemi², Jamal Shams³

1- Dept. Psychology, School of Psychology, Tehran University, Tehran, Iran.

2- Dept. Physiology and Biophysics, School of Medicine and Behavioral Research Center, Baqiyatallah (a.s.) Univ. Med. Sci., Tehran, Iran.

3- Dept. Pharmacology, School of Medicine, Tehran Univ. Med. Sci., Tehran, Iran.

4- Neuroscience Research Center, Shaheed Beheshti Univ. Med. Sci., Tehran, Iran.

Abstract

Introduction: Topiramate is a newly anti-convulsant drug, which acts as NMDA glutamate receptor antagonist as well as the GABAB receptor agonist. It is used for physical dependence to opioids as well as cocaine, nicotine, alcohol and ecstasy dependence. In the present study attempts were made to further identification of the effects of topiramate on the acquisition and expression of morphine-induced conditioned place preference and behavioural sensitisation in mice.

Methods: Male Swiss-Webster mice were used. Conditioned place preference and locomotion were assessed by an un-biased place conditioning paradigm and open field methods. In a pilot study, the effects of morphine and topiramate on place conditioning paradigm as well as locomotion were assessed in morphine-naïve animals for evaluation of effective and ineffective doses of the drugs. Different doses of topiramate were injected to the animals 30 min before each morphine injections (acquisition) or 30 min before the experiments were beginning on the test day.

Results: Administration of different doses of morphine (0.5, 5 and 50 mg/kg) induced locomotor activity in the animals. In addition, morphine (1, 10 and 20 mg/kg) administration also induced place preference. On the other hand, administration of different doses of topiramate (20, 80 and 120 mg/kg) neither induced place preference nor altered animals' activity. Topiramate administration (20 and 80 mg/kg) and (80 and 120 mg/kg) reduced the acquisition and expression of morphine-induced place preference, respectively. In addition, topiramate (20, 80 and 120 mg/kg) reduced the acquisition of morphine-induced behavioral sensitization whereas the drug in dose 80 mg/kg enhanced the expression of morphine-induced behavioral sensitization.

Conclusion: It can be concluded that topiramate administration interacts with the euphoric and locomotor properties of morphine and this can be considered in therapeutic usage of the drug.

Keywords: Conditioned place preference; Morphine; Topiramate; Sensitization; Mice.

* Corresponding Author Email: h.sahraei@bmsu.ac.ir
Available online @: www.phypha.ir/ppj

بررسی اثر توپیرامات بر کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده و حساسیت رفتاری ناشی از مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی

فاطمه فرخی^۱، سید سعید پورنقاش تهرانی^۱، هدایت صحرایی^۲، اعظم بختیاربان^۳، حسن قشونی^۲، سیده مائده فاطمی^۲، جمال شمس^۴
۱- گروه روانشناسی، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، دانشگاه تهران.
۲- گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران.
۳- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران.
۴- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.
دریافت: آبان ۸۵ بازبینی: فروردین ۸۶ پذیرش: اردیبهشت ۸۶

چکیده

مقدمه: اخیراً از داروی ضدصرع توپیرامات در ترک وابستگی فیزیکی به اوبیوئیدها و اعتیاد به کوکائین، نیکوتین، الکل و اکستازی استفاده شده است. در این تحقیق اثر توپیرامات بر کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده و حساسیت رفتاری ناشی از مورفین بررسی شد.
روش‌ها: در این تحقیق از موشهای کوچک آزمایشگاهی نر نژاد N-MARI استفاده شد. ترجیح مکان شرطی شده به روش غیرطرفدار و حرکت به روش میدان باز مورد بررسی قرار گرفت. دوزهای مختلف توپیرامات ۳۰ دقیقه قبل از تجویز مورفین (کسب) یا در روز تست ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش (بیان) به حیوانات تجویز شد.
یافته‌ها: تجویز دوزهای مختلف مورفین (۵، ۵۰ و ۵۰۰ mg/kg) سبب بروز فعالیت حرکتی در موشها شد. همچنین مورفین (۱، ۱۰ و ۲۰ mg/kg) سبب القاء ترجیح مکان شرطی شده در حیوانات شد. تجویز توپیرامات (۲۰، ۸۰ و ۱۲۰ mg/kg) قادر به القاء فعالیت حرکتی و یا ترجیح مکان شرطی شده در حیوانات نبود. تجویز توپیرامات در دوزهای (۲۰ mg/kg) سبب مهار کسب و در دوزهای (۸۰ و ۱۲۰ mg/kg) باعث مهار بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین گردید. همچنین تجویز دوزهای مختلف توپیرامات (۲۰، ۸۰ و ۱۲۰ mg/kg) باعث مهار کسب حساسیت رفتاری ناشی از مورفین شد اما تجویز توپیرامات در دوز ۸۰ mg/kg باعث تقویت بیان حساسیت رفتاری ناشی از مورفین گردید.

نتیجه‌گیری: به نظر میرسد که تجویز توپیرامات می‌تواند با اثرات سرخوشی‌آور و حرکتی مورفین تداخل کرده و این امر در کاربرد درمانی توپیرامات بایستی مد نظر قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: ترجیح مکان شرطی شده، مورفین، توپیرامات، حساسیت، موش کوچک آزمایشگاهی.

مقدمه

هنگفتی را بخود اختصاص می‌دهد. امروزه، مکانیسمها و عوامل اصلی در مغز که با وابستگی به اوبیوئیدها سروکار دارند، تا حدود زیادی شناخته شده‌اند. یکی از مهمترین این مکانها، مسیر دوپامینی مزوکورتیکولیمیک است که نقش اصلی را در وابستگی روانی به اوبیوئیدها بازی می‌کند [۷، ۱۱، ۱۸، ۱۹]. این مسیر از ناحیه نگمتوم شکمی

اعتیاد به داروهای اوبیوئیدی از جمله معضلات مهم بهداشتی در دنیا محسوب می‌شود که همه ساله هزینه‌های

h.sahraei@bmsu.ac.ir
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

که در واقع نورنهای دوپامینی A10 محسوب می‌شوند، شروع شده و به هسته آکومبانس، قشر جلوپیشانی و نواحی درگیر در حافظه مانند هیپوکمپ و آمیگدال ختم می‌شود [۱۹]. به دلیل توانائی داروهای مخدر اوپیوئیدی در تحریک رها شدن دوپامین در مسیر مزوکورتیکولیمبیک، این داروها توانائی القاء حافظه بلندمدت را نیز دارند. این امر یکی از دلایل اصلی وجود خاطره مصرف مواد مخدر در افراد معتاد می‌باشد که برای مدتها بعد از ترک مصرف مواد مخدر نیز برجای می‌ماند [۷]. همچنین، بر اساس این توانائی است که برخی روشهای مطالعه مانند ترجیح مکان شرطی شده در حیوانات به عنوان یک مدل حیوانی اختراع و توسعه یافته‌اند [۲۸]. از نقطه نظر رفتاری، اعتیاد پدیده‌ای است که با جنبه‌های مختلف مانند وابستگی، تحمل و حساسیت داروئی مشخص می‌شود [۱۹ و ۱۸]. از منظر سلولی-مولکولی، مصرف داروهای مخدر منجر به کاهش فعالیت گیرنده‌های گابائترژیک و افزایش فعالیت گیرنده‌های گلوتاماتی شده و این امر فعالیت غیر قابل مهار سلولهای عصبی را به دنبال دارد که در نهایت بصورت افزایش تمایل به مصرف داروی مخدر (حساسیت-ولع) در رفتار فرد معتاد خود را نشان می‌دهد [۱۱]. از این رو، داروهای که بتوانند تون گابا را افزایش و یا تون گلوتامات را کاهش دهند، از نظر درمان حساسیت داروئی با ارزش تلقی می‌شوند [۱۶ و ۹]. توپیرامات یک داروی ضد صرع جدید با فرمول 2,3:4,5-bis-O-(1-methylethylidene) - 36 - D- [fructopyranose sulfamate] است که در درمان انواع متفاوت صرع از جمله صرع عمومی، صرع پاریتال و صرع کودکان کاربرد بالینی دارد [۵]. این دارو همچنین در درمان سردردهای میگرنی و غیر میگرنی مؤثر بوده [۲۳ و ۳] و محققین حتی برای آن اثرات کاهش وزن نیز در نظر گرفته‌اند [۲]. تصور می‌شود که توپیرامات اثرات خود را از طریق فعال سازی گیرنده‌های گابا-آ [۲۴] و گابا-ب [۱۳] و همچنین مهار گیرنده‌های گلوتاماتی متابوتروپیکی [۶] انجام می‌دهد. کاهش جریان یونی کلسیمی و سدیمی [۲۶] نیز از اثرات دیگری است که برای توپیرامات پیشنهاد شده است. تحقیقات مختلف تاثیر توپیرامات را در کاهش ولع داروئی ناشی از

وابستگی به داروهای اعتیادآور را نشان داده‌اند. در همین زمینه اثر توپیرامات در کاهش تمایل به مصرف الکل به اثبات رسیده است [۱۰] همچنین از این دارو در کاهش عوارض ناشی از قطع مصرف نیکوتین نیز استفاده کرده‌اند [۲۵]. در مورد کوکائین نیز گزارشهای بسیار زیادی وجود دارند که حاکی از تاثیر توپیرامات بر کاهش تمایل به مصرف کوکائین حکایت دارند [۲۹ و ۱۲]. تاثیر توپیرامات بر کاهش سرخوشی ناشی از آمفتامینها هم مورد تاکید است [۸]. یک تحقیق موردی توسط آخوندزاده و همکاران نشان می‌دهد که توپیرامات توانسته است ولع مصرف اکستازی را نیز کاهش دهد [۱]. در مورد اوپیوئیدها که در کشور ما بیشترین داروی اعتیادآور مورد استفاده هستند، تحقیقات زیادی صورت نگرفته است اما تصور می‌شود که توپیرامات در کاهش عوارض فیزیکی ترک اوپیوئیدها مؤثر است [۳۰]. لازم به توضیح است که مصرف اوپیوئیدها به بروز وابستگی فیزیکی و روانی در فرد می‌انجامد که وابستگی فیزیکی با علائمی مانند اسهال، لرز، تهوع و درد شدید عضلانی مشخص می‌شود اما وابستگی روانی با تمایل شدید و غیر قابل کنترل برای مصرف دارو (حساسیت داروئی-ولع) تعیین می‌گردد [۱۹ و ۱۸]. در زمینه تاثیر توپیرامات بر وابستگی روانی و حساسیت داروئی به اوپیوئیدها تاکنون مطالعه حیوانی (و یا انسانی) صورت نگرفته است. در این خصوص لازم به ذکر است که حساسیت داروئی با افزایش تعداد و همچنین کارائی گیرنده‌های متابوتروپیکی و NMDA گلوتاماتی و کاهش کارائی گیرنده‌های گابا در مراکز اصلی پاداش مغز یعنی ناحیه تگمنتوم شکمی و هسته آکومبانس همراه است [۱۷ و ۱۵]. با توجه به مکانیسم عمل توپیرامات و نیز با توجه به تغییرات عملکرد گیرنده‌های گابا و گلوتامات در هنگام بروز حساسیت داروئی، به نظر می‌رسد که بررسی اثر توپیرامات بر حساسیت ناشی از مورفین بتواند راهگشای این مسئله باشد که آیا می‌توان از توپیرامات برای درمان وابستگی روانی و حساسیت داروئی ناشی از مصرف اوپیوئیدها استفاده کرد. این تحقیق برای پاسخگویی به این سوال طراحی و اجرا شده است.

مواد و روش‌ها

پس از توزین مجدد به حیوانات سالین تزریق می‌کردیم و آنها را به مدت ۳۰ دقیقه در قسمت مخالف قرار می‌دادیم. در روز سوم زمان تزریق مورفین و سالین بر عکس می‌شد (صبح سالین و عصر مورفین). در روز چهارم زمان تزریقات مانند روز دوم بود.

در روز پنجم آزمایشات (آخرین روز هر دوره آزمایش)، ابتدا دریچه گیوتینی برداشته می‌شد و سپس هر حیوان در داخل دستگاه قرار می‌گرفت و برای مدت ۱۰ دقیقه اجازه حرکت آزادانه در هر دو قسمت دستگاه را داشت. مدت زمان توقف هر حیوان در هر قسمت دستگاه ثبت شده و زمان توقف در قسمت دریافت دارو (Drug-Paired) از زمان توقف حیوان در قسمت دریافت سالین (Saline-Paired) کم شده و به عنوان نمره شرطی شدن (Conditioning Score) به عنوان نمادی از اثر دارو در القاء شرطی شدن در نظر گرفته می‌شد.

برای بررسی فعالیت حرکتی حیوانات از روش میدان باز (Open Field) استفاده شد. این دستگاه شامل یک استوانه فلزی به قطر ۲۵ سانتی‌متر و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر است که بر روی یک صفحه چوبی به همین قطر قرار دارد [۲۶]. این صفحه چوبی با دو خط متقاطع به چهار قسمت مساوی تقسیم شده است. روش کار با این دستگاه به این ترتیب است که هرگاه سر و دو اندام جلویی حیوان از یکی از این خطوط عبور کرد یک شماره برای حیوان در نظر گرفته می‌شود. تعداد خطوط قطع شده در یک دوره زمانی معین، نمودی از میزان فعالیت حرکتی حیوان را بدست خواهد داد. در هنگام انجام آزمایشات برای عادت کردن حیوانات با محیط دستگاه، هر حیوان ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه در داخل دستگاه به حال خود رها می‌شد تا به این محیط عادت کند و سپس فعالیت حرکتی حیوان اندازه‌گیری می‌شد.

به منظور القاء حساسیت رفتاری به مورفین، ابتدا در سه روز متوالی و هر روز یکبار به حیوانات مورفین (۵ mg/kg) به صورت زیر جلدی تزریق شد. سپس حیوانات به مدت ۵ روز در محل‌های نگهداری استراحت کردند. در روزهای نهم حساسیت رفتاری با تزریق دوز بی‌اثر مورفین (۵ mg/kg) در حیوانات بررسی شد (۲۵، ۲۶، ۲۱).

در این تحقیق از موشهای سوری نر نژاد N-MRI با میانگین وزنی ۲۵-۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفسهای ۱۰ تایی با دوره شبانه روزی طبیعی و در دمای ۲۲-۲۴°C، با آب و غذای کافی نگهداری می‌شدند. در قسمت ترجیح مکان شرطی شده هر سری آزمایش ۸ سر و در قسمت فعالیت حرکتی، در هر سری آزمایش ۷ سر حیوان مورد استفاده قرار گرفت.

برای انجام آزمایش ترجیح مکان شرطی شده از دستگاه چوبی مخصوصی استفاده شد که از دو قسمت مجزا تشکیل شده است [۲۰]. این دو قسمت دارای ابعاد مساوی ۱۵×۱۵×۱۵ سانتی‌متر (طول و عرض و ارتفاع) می‌باشند که توسط یک دریچه گیوتینی مرکزی می‌توانند با هم در ارتباط باشند. رنگ دیواره‌های هر دو طرف سفید اما دیواره‌های هر قسمت دارای تزئینات متمایز از طرف دیگر بود. کف یک قسمت نیز دارای خراشیدگیهائی بود که از طرف مقابل متمایز می‌شد. دوره آزمایش ترجیح مکان شرطی شده پنج روز بود که شامل مراحل زیر است:

در اولین روز هر دوره که روز آشنائی نامیده می‌شود پس از برداشتن دریچه گیوتینی، هر حیوان به مدت ۱۰ دقیقه در داخل دستگاه قرار گرفته تا آزادانه در دستگاه گردش کرده و با محیط آن آشنا شود. زمان سپری شده در هر قسمت دستگاه در این روز ثبت می‌شد. نتایج نشان داد که در این دستگاه حیوانات تمایل ذاتی به هیچکدام از دو قسمت نشان نمی‌دهند و بنابراین از روش غیر طرفدار (Un-Biased) برای ادامه کار استفاده شد. در این روش نیمی از حیوانات در هر سری در یک قسمت شرطی شده و نیم دیگر در طرف مقابل (به این ترتیب طراحی بصورت متعادل Counterbalance) بود.

برای اینکه حیوان را به مکان معینی شرطی کنیم، طی مدت سه روز بطور متناوب به آنها دارو تزریق می‌کردیم. به این ترتیب که در ساعت ۹ صبح روز دوم، پس از توزین حیوانات، مورفین را بصورت زیر جلدی به هر حیوان تزریق و پس از بستن دریچه گیوتینی آنها را به مدت ۳۰ دقیقه در یکی از دو قسمت دستگاه قرار می‌دادیم. شش ساعت بعد

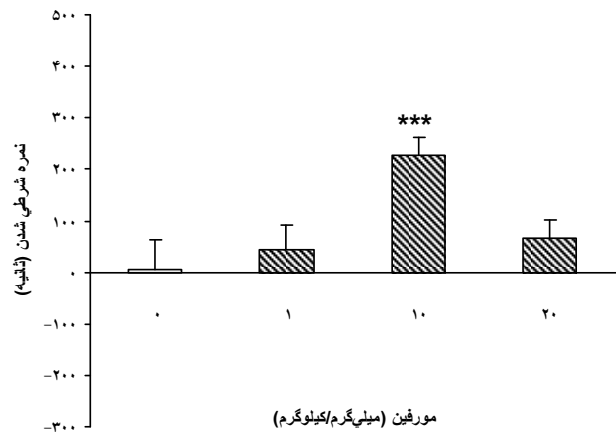
یافته‌ها

در قسمت اول، حیوانات به چهار گروه تقسیم شدند. یک گروه از حیوانات در هر دو قسمت دستگاه شرطی‌سازی سالی (به روش ذکر شده در قسمت روشها) دریافت کرد و سه گروه دیگر دوزهای مختلف مورفین (۱، ۱۰ و ۲۰ mg/kg) را به منظور القاء ترجیح مکان شرطی شده دریافت کردند. تجویز مورفین سبب افزایش زمان سپری شده در قسمت دریافت مورفین نسبت به زمان سپری شده در قسمت دریافت سالی ۱۰ mg/kg مورفین بیشترین جواب را القاء کرد، در قسمت بعدی آزمایش از این دوز به عنوان دوز مؤثر استفاده گردید.

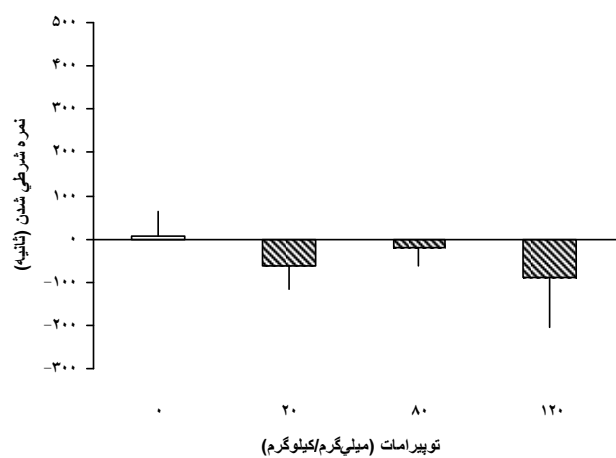
در قسمت دوم، برای بررسی اثر توپیرامات در القاء ترجیح مکان شرطی شده، از چهار گروه حیوان استفاده شد. گروه اول در هر دو قسمت دستگاه شرطی‌سازی سالی (به صورت داخل صفاقی) دریافت کرد و سه گروه دیگر دوزهای مختلف توپیرامات (۲۰، ۸۰ و ۱۲۰ mg/kg) را به منظور القاء ترجیح مکان شرطی شده دریافت کردند. هرچند تجویز توپیرامات باعث افزایش تمایل حیوانات به قسمت دریافت سالی شد (تنفر مکان شرطی شده)، اما این اثر از نظر آماری معنی‌دار نبود $[F(3,24)=1/25, NS]$ (شکل ۱-ب).

سه گروه از حیوانات در روزهای آموزش قبل از تجویز مورفین (۵ mg/kg) یکی از سه دوز توپیرامات (۲۰، ۸۰ و ۱۲۰ mg/kg) را دریافت کردند. گروه چهارم سالی دریافت کردند. چهار گروه دیگر بعنوان شاهد در روزهای شرطی‌سازی بجای مورفین (۵ mg/kg)، سالی و دوزهای مختلف توپیرامات (۲۰، ۸۰ و ۱۲۰ mg/kg) را دریافت کردند. نتایج نشان دادند که تجویز توپیرامات اثر مورفین در القاء ترجیح مکان شرطی شده به مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی نر را بطور معنی‌داری کاهش می‌دهد، آنالیز- واریانس دوطرفه حاکی از اثرات معنی‌دار توپیرامات: $[F(3,24)=6/4, P<0/001]$ ، اثرات معنی‌دار مورفین: $[F(1,24)=4/6, P<0/001]$ ، و تعامل معنی‌دار بین اثرات مورفین و توپیرامات: $[F(3,24)=8/7, P<0/001]$ است. آنالیز بعدی با تست توکی حاکی از اثربخشی دوزهای ۸۰ و ۱۲۰ mg/kg توپیرامات در مهار کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین است (شکل ۲-الف).

شکل ۱-الف



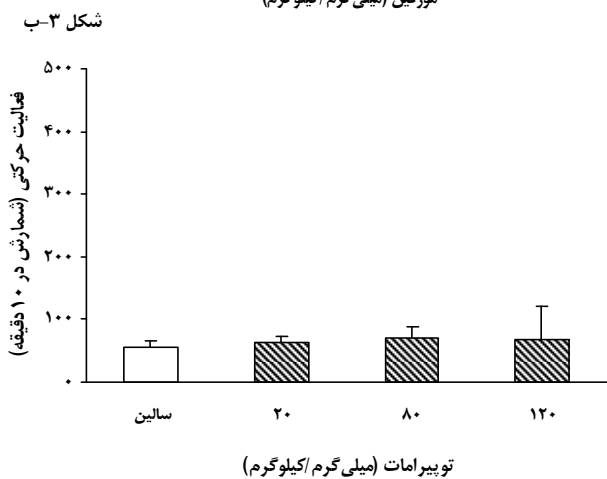
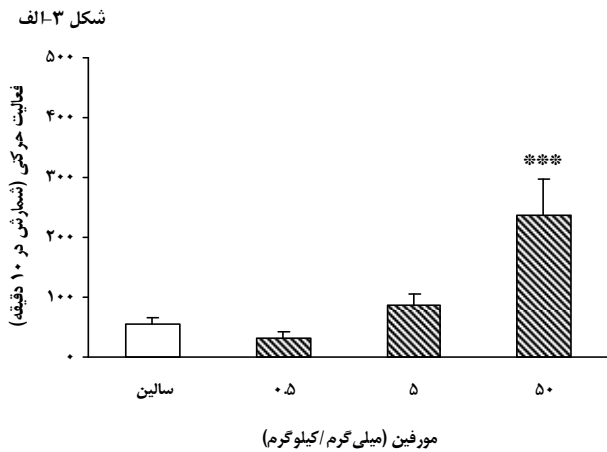
شکل ۱-ب



شکل ۱- القاء ترجیح مکان شرطی شده توسط مورفین (الف) و توپیرامات (ب) در موشهای کوچک آزمایشگاهی. $P<0.001$ *** تفاوت نسبت به گروه شاهد (سالی) می‌باشد.

در این تحقیق مورفین سولفات (تماد- ایران) و توپیرامات هیدروکلراید (سیگما- آمریکا) مورد استفاده قرار گرفت. داروها در سالی حل شده و با حجم ۱۰ ml/kg بصورت زیر جلدی (مورفین) و یا داخل صفاقی (توپیرامات) مورد استفاده قرار گرفت. گروه‌های کنترل در هر قسمت سالی را بصورت زیر جلدی یا داخل صفاقی دریافت کردند.

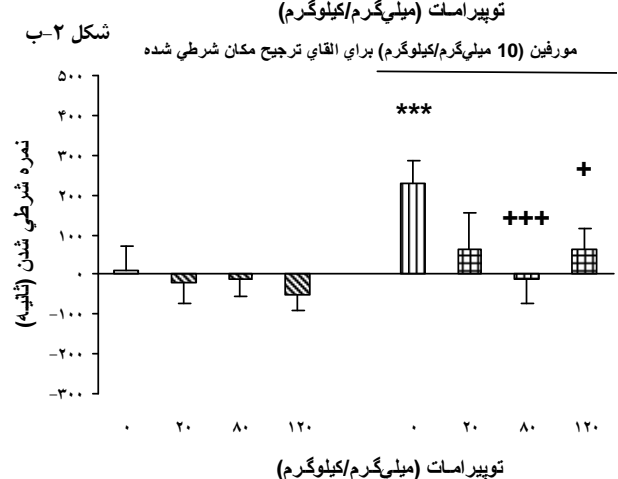
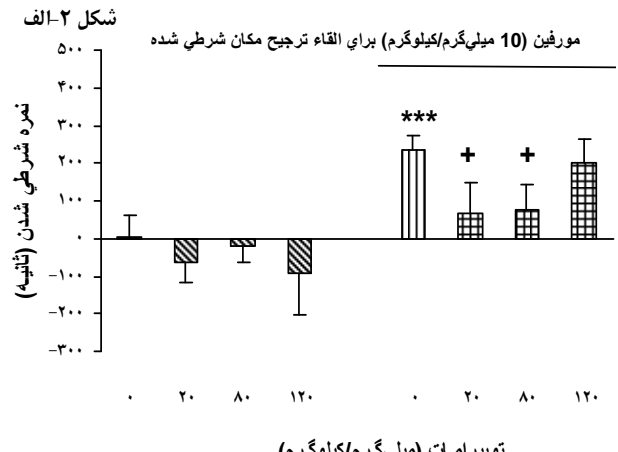
اطلاعات بصورت میانگین \pm انحراف معیار استاندارد بیان شدند. به منظور بررسی اثر مورفین و توپیرامات در القاء ترجیح مکان شرطی شده و القاء حساسیت، از آزمون آنالیز- واریانس یکطرفه به همراه تست توکی استفاده شد. به منظور بررسی اثر توپیرامات بر ترجیح مکان شرطی شده و حساسیت ناشی از مورفین از آزمون آنالیز- واریانس دوطرفه به همراه تست توکی استفاده شد. در تمام آزمونها $P<0/05$ بعنوان مرز معنی‌دار بودن در نظر گرفته شد.



شکل ۳-ب اثر مورفین (الف) و توپیرامات (ب) در القاء فعالیت حرکتی در موشهای کوچک آزمایشگاهی. تمام موشها به روشی که در بخش روشها ذکر شد ابتدا با محیط دستگاه آشنا شده و سپس مورفین یا توپیرامات دریافت کردند. پس از گذشت ۵ دقیقه، حیوانات به مدت ۱۰ دقیقه مورد آزمایش قرار گرفتند. همچنانکه در شکل پیداست، تزریق مورفین به حیوانات باعث افزایش معنی‌دار تعداد حرکات در حیوانات می‌شود این نتیجه در مورد دوز ۵۰ mg/kg مورفین قویتر بود. تجویز توپیرامات اثری را در القاء فعالیت حرکتی ندارد. نتایج به صورت (Mean ± SEM) نمره تعداد حرکات (خطوط قطع شده) در مورد ۸ سر حیوان است. $P < 0.001$ *** تفاوت از گروه شاهد است.

اثرات مورفین و توپیرامات: $[F(7,56) = 9/6, P < 0/001]$ است. آنالیز بعدی با تست توکی حاکی از اثربخشی دوزهای ۲۰ و ۸۰ mg/kg توپیرامات در مهار کسب ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین است (شکل ۲-ب).

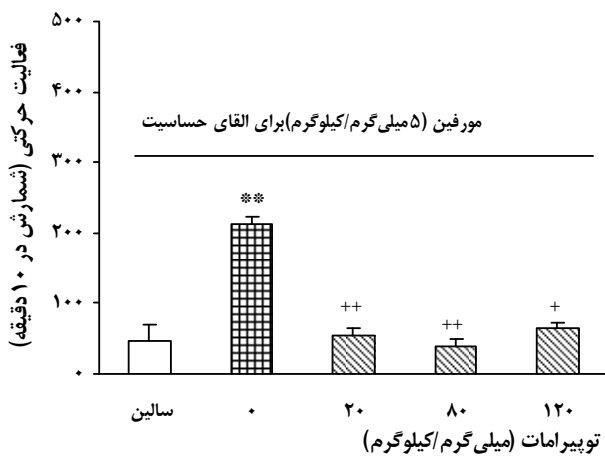
در قسمت دیگر تحقیق، تاثیر دوزهای مختلف مورفین (۵، ۵، ۲۰، ۵۰ mg/kg) و توپیرامات (۲۰، ۸۰ و ۱۲۰ mg/kg) بر القاء فعالیت حرکتی بررسی شد. به این منظور، هفت گروه حیوان انتخاب شدند. گروه اول به عنوان کنترل سالین (۱۰ ml/kg) دریافت کردند. سه گروه دیگر دوزهای مختلف مورفین (۵، ۵، ۲۰ mg/kg) و سه گروه آخر دوزهای



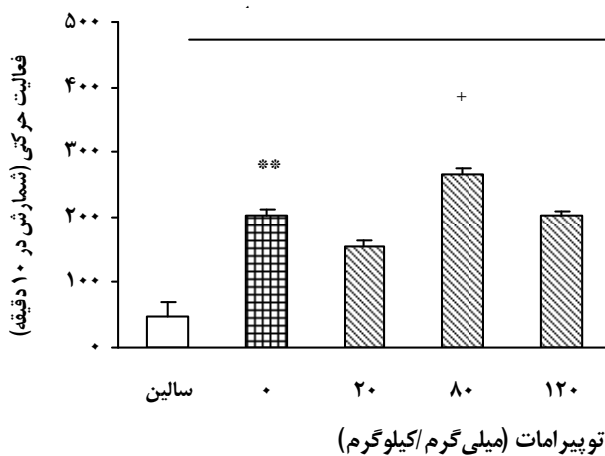
شکل ۲-ب تاثیر تجویز توپیرامات کسب (الف) و بیان (ب) ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی. همچنانکه در نمودار مشخص است، تجویز توپیرامات باعث مهار کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین گردید. $P < 0.001$ ***، اختلاف نسبت به گروه کنترل سالین و $P < 0.05$ ، $P < 0.001$ +++ اختلاف نسبت به گروه کنترل مورفین می‌باشد.

سه گروه از حیوانات در روزهای آموزش مورفین (۵ mg/kg) دریافت کردند. در روز آزمایش ۳۰ دقیقه قبل از تست، به این حیوانات یکی از سه دوز توپیرامات (۲۰، ۸۰ و ۱۲۰ mg/kg) تجویز شد و سپس تست انجام گرفت. گروه چهارم سالین دریافت کردند. چهار گروه دیگر بعنوان شاهد در روزهای شرطی‌سازی بجای مورفین (۵ mg/kg)، سالین و در روز آزمایش دوزهای مختلف توپیرامات (۲۰، ۸۰ و ۱۲۰ mg/kg) را دریافت کردند. نتایج نشان دادند که تجویز توپیرامات اثر مورفین را در بیان ترجیح مکان شرطی شده به مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی نر بطور معنی‌داری کاهش می‌دهد، آنالیز- واریانس دوطرفه حاکی از اثرات معنی‌دار توپیرامات: $[F(7,56) = 5/1, P < 0/001]$ ، اثرات معنی‌دار مورفین: $[F(1,56) = 5/4, P < 0/001]$ ، و تعامل معنی‌دار بین

شکل ۴-الف



شکل ۴-ب مورفین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) برای القای



شکل ۴- تاثیر توپیرامات بر کسب و بیان حساسیت حرکتی ناشی از مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی. در قسمت کسب حیوانات به روشی که در قسمت روشها گفته شد ۳۰ دقیقه قبل از تجویز مورفین، توپیرامات (۲۰، ۸۰ و ۱۲۰ mg/kg) را دریافت می‌کردند و سپس پنج روز را بدون دریافت دارو سپری می‌کردند. گروه کنترل سالین دریافت می‌کرد. در روز تست (روز نهم)، حیوانات ابتدا مورفین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) دریافت کرده و پس از ۵ دقیقه، به مدت ۱۰ دقیقه مورد مطالعه قرار گرفتند. در قسمت بیان، حیوانات در روزهای القاء حساسیت مورفین (۵ mg/kg) را دریافت می‌کردند. در روز تست، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون هر حیوان ابتدا دوزهای مختلف توپیرامات (۲۰، ۸۰ و ۱۲۰ mg/kg) را دریافت می‌کرد و ۵ دقیقه پس از دریافت مورفین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) به مدت ۱۰ دقیقه مورد مطالعه قرار می‌گرفت. نتایج به صورت (Mean \pm SEM) تعداد حرکات در مورد ۸ سر حیوان است. $P < 0.01$ ** تفاوت از گروه شاهد (سالین) و $P < 0.05$ +، $P < 0.01$ ++ تفاوت از گروه حساس شده است.

آزمایشات، یکی از سه دوز توپیرامات (۲۰، ۸۰ و ۱۲۰ mg/kg) را دریافت کردند. گروه چهارم سالین دریافت کردند. گروه شاهد منفی در روزهای حساس‌سازی بجای مورفین

مختلف توپیرامات (۲۰، ۸۰ و ۱۲۰ mg/kg) را دریافت کردند. سپس فعالیت حرکتی هر حیوان به مدت ۱۰ دقیقه ثبت شد. آزمایش‌ها نشان دادند که تجویز مورفین باعث افزایش فعالیت حرکتی حیوانات نسبت به گروه دریافت سالین می‌شود این افزایش در دوز ۵۰ mg/kg مورفین کاملاً معنی‌دار بود [F(۳و۲۴)=۴/۷۱، P< ۰/۰۰۱] (شکل ۳-الف). تجویز توپیرامات اثری بر القاء فعالیت حرکتی در حیوانات نداشت NS [F(۳و۲۴)=۰/۹۸،] (شکل ۳-ب).

به منظور القاء حساسیت در حیوانات، به آنها مورفین (۵ mg/kg) برای سه روز متوالی تزریق شد. این حیوانات ۵ روز استراحت کردند، سپس در روز نهم آزمایشها، دوز بی‌اثر مورفین (۵ mg/kg) به آنها تزریق شد و به مدت ۱۰ دقیقه فعالیت حرکتی آنها ثبت شد. گروه کنترل در روزهای حساس‌سازی بجای مورفین، سالین دریافت کردند. آزمون t-test غیر مزدوج نشان داد که تجویز مورفین در سه روز متوالی توانسته است که سبب حساس شدن حیوانات به مورفین شود به نحوی که دوز ۵ مورفین که یک دوز در القاء فعالیت حرکتی بی‌اثر است، در حیوانات حساس شده توانست (شکل نشان داده نشده است). در قسمتهای بعدی تحقیق از این دوز استفاده شد.

چهار گروه از حیوانات در طی دوران حساس‌سازی، قبل از تجویز مورفین (۵ mg/kg) یکی از سه دوز توپیرامات (۲۰، ۸۰ و ۱۲۰ mg/kg) را دریافت کردند. گروه چهارم سالین دریافت کردند. گروه باقی‌مانده بعنوان شاهد منفی در روزهای حساس‌سازی بجای مورفین (۵ mg/kg)، سالین دریافت کردند. نتایج نشان دادند که تجویز توپیرامات اثر مورفین را در القاء حساسیت رفتاری در موشهای کوچک آزمایشگاهی نر بطور معنی‌داری کاهش می‌دهد، آنالیز- واریانس دوطرفه حاکی از اثرات معنی‌دار توپیرامات: [F(۴و۳۲)=۵/۳، P< ۰/۰۰۱]، اثرات معنی‌دار مورفین: [F(۱و۳۲)=۵/۷، P< ۰/۰۰۱]، و تعامل معنی‌دار بین اثرات مورفین و توپیرامات: [F(۴و۳۲)=۶/۷، P< ۰/۰۰۱] است. آنالیز بعدی با تست توکی حاکی از اثربخشی هر سه دوز توپیرامات در مهار کسب حساسیت رفتاری ناشی از مورفین (شکل ۴-الف).

سه گروه از حیوانات پس از طی دوران حساس‌سازی با مورفین (۵ mg/kg) در روز تست، ۳۰ دقیقه قبل از شروع

یادگیری مغز حیوانات، آنها را فعال کرده و باعث القاء ترجیح مکان شرطی شده در آنها گردد. در همین ارتباط، مشخص شده است که تجویز محیطی و داخل ناحیه تگمنتوم شکمی مورفین سبب القاء ترجیح مکان شرطی شده در موشهای بزرگ آزمایشگاهی می‌شود [۲۸] در حالیکه تجویز مورفین به داخل هیپوکمپ که از نواحی مهم یادگیری بشمار میرود، اثری بر القاء ترجیح مکان شرطی شده ندارد [۲۸]. از نظر نوروترانسمیتری، مهمترین نوروترانسمیتر موجود در دستگاه عصبی که اثر مورفین را واسطه‌گری می‌کند دوپامین می‌باشد. آزمایشهای میکرودیالیز نشان داده‌اند که دوپامین موجود در مسیر مزوکورتیکولیمبیک در هنگام مصرف مورفین افزایش یافته [۴] و به همین دلیل اثرات سرخوشی‌آور و افزایش فعالیت حرکتی در حیوان دیده می‌شود. از سوی دیگر، تخریب هسته‌ها و مسیرهای موجود در سیستم دوپامینی مزولیمبیک با سم ۶-هیدروکسی-دوپامین باعث مهار اثرات مورفین در موشهای بزرگ آزمایشگاهی می‌شود که این نیز شاهد دیگری بر این نکته است که این مسیر نقش اصلی را در بروز اثرات مورفین دارد [۲۸]. بایستی در نظر داشت که علاوه بر دوپامین، شبکه بسیار پیچیده‌ای از سیستمهای نوروترانسمیتری گوناگون مانند سیستم گلوتاماتی، سیستم گابائریک، سیستم کولینرژیک، سیستم سروتونینرژیک، سیستم نیتریک‌ارژیک و سیستم ایپوئیدی درونزاد نیز در یک تعامل تنگاتنگ با دوپامین، بر کار مورفین مؤثرند [۲۸، ۱۹، ۱۸، ۱۱، ۷]. در تحقیق حاضر نیز به احتمال زیاد همین مراکز مغزی و سیستمهای نوروترانسمیتری که در بالا به آنها اشاره شد، در بروز اثرات مورفین در القاء ترجیح مکان شرطی شده مؤثر بوده‌اند.

از سوی دیگر، تجویز توپیرامات اثری را در القاء ترجیح مکان شرطی شده نداشت. این دارو آنتاگونیست گیرنده‌های متابوتروپیکی گلوتاماتی و نیز آگونیست گیرنده‌های GABA-A و GABA-B گابا محسوب می‌شود. در آزمایشهای قبلی، دستکاری ژنتیکی گیرنده‌های متابوتروپیکی گلوتاماتی در ناحیه تگمنتوم شکمی موشهای بزرگ آزمایشگاهی سبب بروز ترجیح مکان شرطی شده و یا تنفر مکان شرطی شده در موشهای بزرگ آزمایشگاهی نشده است که با نتایج ما همخوانی دارد [۲۸]. در همین راستا، محققان اثری را نیز برای آنتاگونیستهای گیرنده‌های

(۵mg/kg)، سالین (۱۰ ml/kg) دریافت کرد. نتایج نشان دادند که تجویز توپیرامات اثر مورفین را در بیان حساسیت رفتاری در موشهای کوچک آزمایشگاهی نر بطور معنی‌داری افزایش می‌دهد، آنالیز-واریانس دوطرفه حاکی از اثرات معنی‌دار توپیرامات: $F(۴,۳۶)=۴/۲۳, P < ۰/۰۱$ ، اثرات معنی‌دار مورفین: $F(۱,۳۶)=۳/۹۶, P < ۰/۰۱$ ، و تعامل معنی‌دار بین اثرات مورفین و توپیرامات: $F(۴,۳۶)=۳/۲۳, P < ۰/۰۵$ است. آنالیز بعدی با تست توکی حاکی از اثربخشی دوز ۸۰ mg/kg توپیرامات در تقویت بیان حساسیت رفتاری ناشی از مورفین در موشها است (شکل ۴-ب).

بحث

نتایج بدست آمده از تحقیق حاضر نشان می‌دهند که تجویز توپیرامات می‌تواند از کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی جلوگیری کرده و در ضمن باعث مهار کسب و تقویت بیان حساسیت رفتاری ناشی از مورفین شود. این نتایج در حالی است که تجویز توپیرامات به تنهایی اثری را بر ترجیح مکان شرطی شده و یا فعالیت حرکتی حیوانات نداشت. اثر توپیرامات بر کار مورفین بصورت وابسته به دوز اما تک‌فازی است. به این معنی که اثر توپیرامات در دوزهای مختلف یا فقط بصورت کاهش و یا فقط بصورت افزایش دیده شد که با توجه به مکانیسمهای درگیر در پدیده‌های کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده و حساسیت رفتاری، این امر حکایت از تاثیر توپیرامات بر نواحی مختلف دستگاه عصبی و درگیرکردن مکانیسمهای نوروترانسمیتری مختلف توسط این دارو دارد.

همخوان با تحقیقات قبلی، نتایج قسمت اول این تحقیق نشان داد که حیوانات تمایل بیشتری به قسمتی از دستگاه که با تجویز مورفین جفت شده بود دارند (ترجیح مکان شرطی شده). ترجیح مکان شرطی شده روشی است که بر دو پایه مهم استوار است: یکی توانایی داروی مورد استفاده در تحریک مراکز پاداشی مغز و القاء سرخوشی، و دوم، توانایی دارو در تحریک مراکز یادگیری مرتبط با پاداش در مغز و القاء حافظه مرتبط با داروی مخدر [۲۸]. براساس این نتایج، می‌توان گفت که مورفین توانسته است با تاثیر بر مراکز پاداشی و مراکز

این هماهنگی بین اثرات مورفین و توپیرامات باشد. همچنین، محققان نشان داده‌اند که تجویز توپیرامات به اختلال حافظه در انسان می‌انجامد [۲] و همچنانکه گفته شد، در پدیده ترجیح مکان شرطی شده سیستم‌های حافظه‌ای مغز نیز فعالیت دارند [۲۸]. یک احتمال برای کارآئی توپیرامات در خنثی کردن اثر مورفین، تداخل این دارو با سیستم‌های حافظه‌ای مغز است که در نتیجه آن مهار کار مورفین دیده شده است. در هر حال، تنوع عملکرد توپیرامات آن را به داروی مؤثری در مهار کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین تبدیل کرده است.

در ادامه تحقیق، تجویز مورفین سبب بروز فعالیت حرکتی در حیوانات شد. در قسمت قبل توضیح دادیم که تجویز مورفین می‌تواند به افزایش رها شدن دوپامین از نورون‌های دوپامینی موجود در دستگاه مزوکورتیکولیمبیک منجر شود [۴] و این افزایش دوپامین سبب افزایش حرکات (و فعالیت حرکتی) در موجود زنده می‌شود. تحقیقات فراوانی وجود دارند که بر نقش سیستم دوپامینی و اوپیوئیدی درون‌زاد در این ارتباط تاکید دارند [۱۴]. همانند سیستم پاداش مغزی، نوروترانسمیترهای دیگری نیز از طریق تعامل با سیستم دوپامینی بر این رفتار تاثیر می‌گذارند [۱۹]. تجویز توپیرامات اثری را بر فعالیت حرکتی حیوانات نداشت. به این ترتیب، به نظر می‌رسد که توپیرامات از نظر القاء تغییر در رفتار حرکتی موش‌های کوچک آزمایشگاهی خنثی باشد. با توجه به عملکرد توپیرامات اینطور به ذهن می‌رسد که مهار گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتاماتی و یا تحریک گیرنده‌های GABA-A و GABA-B گابائریک اثری را بر فعالیت حرکتی حیوانات ندارد. در کارهای قبلی هم تاثیر مثبت و یا منفی از داروهای این دو سیستم بر فعالیت حرکتی حیوانات گزارش نشده است. از سوی دیگر، تجویز مکرر مورفین منجر به القاء حساسیت حرکتی در حیوانات شد. این حساسیت با کارآئی دوز کم مورفین مشخص گردید. تجویز توپیرامات سبب مهار کسب و تقویت بیان حساسیت رفتاری در موشها گردید. به این ترتیب، به نظر می‌رسد که در مورد حساسیت حرکتی، تاثیر توپیرامات اختصاصی‌تر از ترجیح مکان شرطی شده است. از سوی دیگر، به نظر می‌رسد که مکانیسم‌هایی که در امر حساسیت

گلوتاماتی در بروز ترجیح یا تنفر مکانی شرطی شده گزارش نکرده‌اند [۲۸]. به همین دلیل، نمی‌توان در مورد اثر توپیرامات و نسبت دادن آن به سیستم گلوتاماتی اظهار نظر قاطع کرد. از سوی دیگر، تاکنون گزارشی از اثربخشی داروهای سیستم گابائریک در القاء ترجیح یا تنفر مکان شرطی شده دیده نشده است.

در بخش دوم تحقیق حاضر، تجویز توپیرامات توانست هم کسب و هم بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین را مهار کند. به بیان دیگر این دارو بر دو پدیده کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین که مکانیسم‌های مختلفی آنها را میانجیگری می‌کنند، اثر یکسان (کاهش) از خود نشان داد. این گفته بدان معناست که در هنگام تجویز توپیرامات مکانیسم‌های متعددی در مغز فعال -یا مهار- می‌شوند که این مکانیسم‌ها به راحتی می‌توانند اثرات مورفین را خنثی کنند. از قبل به یاد داریم که توپیرامات مهارگر گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتاماتی محسوب می‌شود [۶]. از سوی دیگر، تحقیقات گذشته نشان داده است که تجویز مهارگر این گیرنده‌ها باعث مهار کسب و بیان ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی می‌شود [۲۸]. همچنین، دستکاری ژنتیکی گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتاماتی باعث مهار ترجیح مکان شرطی شده ناشی از مورفین در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی می‌شود [۲۸]. به این ترتیب، یکی از احتمالات ممکن برای توجیه اثر دیده شده از توپیرامات، مهار گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتاماتی است. همچنین، توپیرامات آگونیست گیرنده‌های GABA-A و GABA-B نیز می‌باشد [۱۳ و ۲۴]. در همین ارتباط، تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که تجویز باکلوفن که آگونیست گیرنده‌های GABA-B می‌باشد، می‌تواند باعث مهار کسب [۲۷] و بیان [۲۲] ترجیح مکان شرطی شده در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی شود. به این ترتیب، به نظر می‌رسد که این مکانیسم نیز ممکن است در عملکرد توپیرامات نقشی داشته باشد. توپیرامات همچنین باعث مهار جریان یونهای کلسیم و سدیم به داخل سلول می‌گردد [۲۶] که با عملکرد مورفین در مهار ورود یون کلسیم به سلول [۱۸] هماهنگی دارد. به این ترتیب، شاید عدم اثربخشی دوز‌هایی از توپیرامات در هر دو بخش کسب و بیان به دلیل

گیرنده‌های گلوتاماتی و یا تحریک گیرنده‌های گابائریک ممکن است به تقویت اثر مورفین منجر شود. با توجه به اینکه تحقیقات نشان داده‌اند که حساسیت به مورفین در ناحیه تگمنتوم شکمی با افزایش فسفوریلاسیون گیرنده‌های گابا-ب و در نتیجه افزایش کارائی آنها همراه بوده [۱۷] و همچنین افزایش تعداد گیرنده‌های متابوتروپیکی و NMDA گلوتاماتی در ناحیه تگمنتوم شکمی در موشهای بزرگ آزمایشگاهی دیده شده است [۱۵]، به نظر می‌رسد که هر دو گفته فوق می‌توانند درست باشند. در هر حال آزمایشهای بیشتر می‌توانند روشنگر این ادعاها باشند.

در یک جمع‌بندی، بایستی اظهار داشت که توپیرامات بر عملکرد مورفین در القاء اثرات سرخوشی آور و حرکتی مؤثر بود و این تاثیر احتمالاً از طریق مسیرهای نوروترانسمیتری مهم یعنی سیستم گلوتاماتی و سیستم گابائریک القاء شده است. در این حال، گستردگی نورونها و گیرنده‌های گلوتاماتی و گابائریک در دستگاه عصبی از یک سو و روش تجویز دارو در این تحقیق - که بصورت سیستمیک بود- از سوی دیگر، می‌تواند به این منجر شده باشد که مناطق متعددی در دستگاه عصبی در هنگام تجویز توپیرامات تحت تاثیر قرار گرفته و در نتیجه پاسخ نهائی بصورت کاهش هم کسب و هم بیان ترجیح مکان شرطی شده و کاهش کسب و افزایش بیان حساسیت رفتاری در این حیوانات بروز کرده است. بنابراین، نقش توپیرامات را در مطالعه حاضر بایستی یک نقش تعدیل‌کنندگی در نظر گرفت. در هر حال نتیجه تحقیق حاضر این است که تجویز توپیرامات می‌تواند از القاء و بروز وابستگی روانی به مورفین در موشهای کوچک آزمایشگاهی جلوگیری کند. این مطالعه با توجه به سابقه کاربرد توپیرامات در درمان اعتیاد به نیکوتین [۲۵]، الکلی [۱۰]، اکستازی [۱]، آمفتامین [۸]، کوکائین [۱۲] و نیز درمان وابستگی فیزیکی به اوبیوئیدها [۳۰]، می‌تواند نقطه شروعی برای مطالعه در مورد کاربرد این دارو در درمان وابستگی روانی به اوبیوئیدها در انسان باشد. البته نباید از خاطر برد که این دارو تنها با مهار فعالیتهای دستگاه عصبی اثر خود را بروز می‌دهد که ممکن است در طول زمان نسبت به آن تحمل حاصل شود. در هر حال مطالعات انسانی بعدی شاید بتواند راه‌گشای مجوز استفاده یا عدم استفاده از این دارو در درمان اعتیاد روانی به اوبیوئیدها باشد.

رفتاری دخالت دارند، تفاوت‌هایی با مکانیسمهای درگیر در پدیده ترجیح مکان شرطی شده دارند. لازم به توضیح است که مسیر مزوکورتیکولیمبیک به عنوان اصلی‌ترین محل اثر مورفین در بروز حساسیت رفتاری شناخته شده است. آزمایشها نشان می‌دهند که تجویز آنتاگونیستهای گیرنده‌های دوپامینی و یا تخریب نورنهای دوپامینی این ناحیه به مهار حساسیت به مورفین منجر می‌شود [۱۴]. از سوی دیگر، روشهای میکرودیالیز نشان داده‌اند که در هنگام بروز حساسیت به مورفین، میزان رها شدن دوپامین در هسته آکومبانس افزایش زیادی می‌یابد [۴]. تمام این گفته‌ها به نفع نقش دوپامین موجود در سیستم مزولیمبیک در بروز حساسیت می‌باشند. آزمایشهای زیادی نشان داده‌اند که فعالیت سیستم دوپامینی مزولیمبیک تحت کنترل تحریکی سیستم گلوتاماتی و کنترل مهاری سیستم گابائریک قرار دارد [۱۱]. مورفین با مهار سیستم گابائریک و تحریک سیستم گلوتاماتی، در واقع سیستم دوپامینی را از دو طریق بطور غیر مستقیم تحریک کرده و به این ترتیب باعث افزایش شدید فعالیت آن می‌شود [۱۹و۷]. پس از یک دوره قطع مصرف مورفین، گیرنده‌های دوپامینی موجود در منطقه مزولیمبیک دچار تنظیم افزایشی شده و به این ترتیب نسبت به مقادیر اندک دوپامین نیز پاسخ شدیدی را از خود نشان می‌دهند [۱۴]. از سوی دیگر، نورنهای دوپامینی نیز دستخوش تغییر شده و با کمترین تحریک، مقادیر زیادی دوپامین را آزاد می‌سازند [۱۸]. تمام این عوامل در رفتار حیوان بصورت افزایش شدید حرکات دیده می‌شود. به این ترتیب، عواملی که بتوانند فعالیت مورفین را در تحریک گلوتامات و یا مهار گابا کاهش دهند، می‌توانند به عنوان عوامل اصلی در کاهش حساسیت به مورفین عمل کنند. توپیرامات با مهار گیرنده‌های گلوتاماتی باعث کاهش فعالیت این سیستم می‌گردد. از سوی دیگر، توپیرامات با تحریک گیرنده‌های گابائریک سبب افزایش فعالیت سیستم گابا در مغز می‌شود. هر دو این اثرات در تقابل با اثرات مورفین هستند. بنابراین، مهار کسب حساسیت حرکتی به مورفین توسط توپیرامات منطقی به نظر می‌رسد. از سوی دیگر، تقویت بیان حساسیت حرکتی ناشی از مورفین توسط توپیرامات بیانگر آن است که مهار

تشکر و قدردانی

این کار با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) و مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد. محققان بدینوسیله از حمایت مراکز مذکور کمال تشکر را دارند.

منابع

- controlled trial. *Lancet* 361 (2003) 1677-85.
- [11] Kalivas PW, Volkow ND, The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiat* 162 (2005) 1403-13.
- [12] Kampman KM, A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depen* 75 (2004) 233-40.
- [13] Kim DS, Kwak SE, Kim JE, Won MH, Choi HC, Song HK, Kim YI, Choi SY, Kang TC, The effect of topiramate on GABA(B) receptor, vesicular GABA transporter and paired-pulse inhibition in the gerbil hippocampus. *Neurosci Res* 53 (2005) 413-20.
- [14] Kuribara H, Modification of morphine sensitization by opioid and dopamine receptor antagonists: evaluation by studying ambulation in mice. *Eur J Pharmacol* 275 (1995) 251-8.
- [15] Martin G, Ahmed SH, Blank T, Spiess J, Koob GF, Siggins GR, Chronic morphine treatment alters NMDA receptor-mediated synaptic transmission in the nucleus accumbens. *J Neurosci* 19 (1999) 9081-9.
- [16] Narita M, Kato H, Miyoshi K, Aoki T, Yajima Y, Suzuki T, Treatment for psychological dependence on morphine: usefulness of inhibiting NMDA receptor and its associated protein kinase in the nucleus accumbens. *Life Sci* 77 (2005) 2207-20.
- [17] Narita M, Shibasaki M, Mizuo K, Suzuki T, Changes in G-protein activity mediated through the stimulation of dopamine and GABAB receptors in the mesolimbic dopaminergic system of morphine-sensitized mice. *Addict Biol* 8 (2003) 319-25.
- [18] Nestler EJ, Molecular mechanisms of drug addiction. *J Neurosci* 12 (1992) 2439-50.
- [19] Robinson TE, Berridge KC, Addiction. *Annu Rev Psychol* 54 (2003) 25-53.
- [20] Sahraei H, Fatemi SM, Pashei-Rad S, Faghieh-Monzavi Z, Salimi SH, Kamalinejad M, Effects of Papaver rhoeas extract on the acquisition and expression of morphine-induced conditioned place preference in mice. *J Ethnopharmacol* 103 (2006) 420-4.
- [21] Sahraei H, Faghieh-Monzavi Z, Fatemi SM, Pashei-Rad S, Salimi SH, Kamalinejad M, Effects of papaver rhoeas extract on the acquisition and expression of morphine-induced behavioral sensitization in mice. *Phytother Res* 20 (2006) 737-41.
- [22] Sahraei H, Amiri YA, Haeri-Rohani A, Sepehri H, Akhondzadeh S, Hampa AD, Topiramate prevents ecstasy consumption: a case report. *Fund Clin Pharmacol* 19 (2005) 601-2.
- [2] Astrup A, Caterson I, Zelissen P, Guy-Grand B, Carruba M, Levy B, Sun X, Fitchet M, Topiramate: long-term maintenance of weight loss induced by a low-calorie diet in obese subjects. *Obes Res* 12 (2004) 1658-69.
- [3] Capobianco DJ, Dodick DW, Diagnosis and treatment of cluster headache. *Semin Neurol* 26 (2006) 242-59.
- [4] Di Chiara G, Imperato A, Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 85 (1988) 5274-8.
- [5] Glauser TA, Topiramate. *Epilepsia* 40 (1999) Suppl 5: S71-S80.
- [6] Gryder DG, Rogawski MA, Selective antagonism of GluR5 Kainate-receptor-mediated synaptic currents by topiramate in rat basolateral amygdala neurons. *J Neurosci* 23 (2003) 7069-74.
- [7] Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ, Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 29 (2006) 565-98.
- [8] Johnson BA, Roache JD, Ait-Daoud N, Wells LT, Wallace CL, Dawes MA, Liu L, Wang XQ, Effects of acute topiramate dosing on methamphetamine-induced subjective mood. *Int J Neuropsychopharmacol* 1 (2006) 1-14.
- [9] Johnson BA, Recent advances in the development of treatments for alcohol and cocaine dependence: focus on topiramate and other modulators of GABA or glutamate function. *CNS Drugs* 19 (2005) 873-96.
- [10] Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised

- current fractions by the new anticonvulsant topiramate. *J Pharmacol Exp Ther* 288 (1999) 960–8.
- [27] Tsuji M, Nakagawa Y, Ishibashi T, Yoshii T, Takashima T, Shimada M, Suzuki, Activation of ventral tegmental GABA receptors inhibits morphine-induced place preference in rats. *Eur J Pharmacol* 313 (1996) 169–73.
- [28] Tzschentke TM, Measuring reward with the conditioning place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues. *Prog Neurobiol* 56 (1998) 613-72.
- [29] Vocci FJ, Elkashef A, Pharmacotherapy and other treatments for cocaine abuse and dependence. *Curr Opin Psychiatr* 18 (2005) 265-70.
- [30] Zullino DF, Krenz S, Zimmerman G, Miozzari A, Rajeswaran R, Kolly S, Khazaal Y, Topiramate in opiate withdrawal, comparison with clonidine and with carbamazepine/mianserin. *Subst Abus* 25 (2005) 27-33.
- Salimi SH, Pourmotabbed A, Ghoshooni H, Zahirodin A, Zardooz H, Different effects of GABAergic receptors located in the ventral tegmental area on the expression of morphine-induced conditioned place preference in rat. *Eur J Pharmacol* 524 (2005) 95-101.
- [23] Sanchez-Del-Rio M, Reuter U, Moskowitz MA, New insights into migraine pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 9 (2006) 294-8.
- [24] Simeone TA, Wilcox KS, White HS, Subunit selectivity of topiramate modulation of heteromeric GABA(A) receptors. *Neuropharmacology* 50 (2006) 845-57.
- [25] Sofuoglu M, Poling J, Mouratidis M, Kosten T, Effects of topiramate in combination with intravenous nicotine in overnight abstinent smokers. *Psychopharmacology* 184 (2006) 645-51.
- [26] Taverna S, Sancini G, Mantegazza M, Franceschetti S, Avanzini G, Inhibition of transient and persistent Na⁺