مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
جلد ۴، شماره ۳، تابستان ۱۳۸۴، ۱۵۷-۱۵۲

اثر تخریب الکتریکی هسته پاراژیگانتوسلولاریس جانبی بر علایم قطع مصرف مورفین در موش صحرایی نر وابسته به مورفین

هادی فتحی‌مقدم[۱]، حسین محمدپورکارگر[۲]، مهناز کسمتی[۳]

دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۶/۲۱ اصلاح نهایی: ۱۳۸۳/۱۰/۱۴ پذیرش مقاله: ۱۳۸٤/۵/۱۰

چکیده

زمینه و هدف: هسته پاراژیگانتوسلولاریس جانبی (LPGi) در اعمال مختلفی از قبیل تنظیم گردش خون، رفتار جنسی و درک درد دخالت می‌نماید. با توجه به ارتباطات گسترده آن با هسته‌های دیگر و هم‌چنین عدم وجود اطلاعات در مورد دخالت آن در بروز علایم ترک اعتیاد، در این مطالعه اثر تخریب الکتریکی هسته پاراژیگانتوسلولاریس جانبی بر علایم ترک مورفین، مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش تجربی از موش‌های صحرایی N-MARI استفاده شد. حیوانات به سه گروه کنترل، شم و تخریب هسته تقسیم شدند. بعد از اعمال جراحی هسته پاراژیگانتوسلولاریس جانبی در مختصات DP=۱۰/۵ و L=±۱/۶ و AP=۱۱/۸ با جریان الکتریسیته مستقیم (1mA, ۶ sec) به طور دو طرفه تخریب گردید. حیوان‌ها یک دوره بهبودی ۱۰ روزه را طی کردند. برای ایجاد وابستگی، مورفین طی چهار روز و هر روز دوبار به ترتیب ۲۵ ، ۳۰ ، ۳۵ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق شد. در روز پنجم ابتدا حیوان‌ها ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین دریافت نمودند. و بعد از نیم ساعت جهت القای سندرم ترک از تزریق هیدروکلرور نالوکسان به مقدار ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی به حیوان‌ها استفاده شد. علایم سندرم ترک مانند افتادگی پلک، لرزپاهای جلویی، دندان قروچه، جویدن، لرز بدن، تعداد انزال، روی دوپا ایستادن، Grooming و Wet dog shakes به مدت نیم ساعت مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد تخریب دوطرفه LPGi تنها باعث کاهش معنی‌داری در بروز برخی رفتارهای سندرم ترک مانند لرز پاهای جلویی، Wet dog shakes و انزال گردید (p<۰/۰۲)، اگرچه بقیه علایم سندرم ترک تحت تأثیر تخریب این هسته قرار نگرفتند.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که هسته پاراژیگانتوسلولاریس جانبی در بروز بعضی از علایم سندروم ترک دخالت دارد.

واژه‌های کلیدی: تخریب الکتریکی، پاراژیگانتوسلولاریس، سندرم ترک، وابستگی به مورفین

مقدمه

بررسی تاریخ مبارزه با مواد مخدر نشان می‌دهد که برخوردهای مقطعی در کنترل این پدیدهٔ شوم، کارآیی لازم را ندارد. برای مبارزه با اعتیاد باید ابتدا آن را به درستی شناخت و جوانب گوناگون آن را بررسی کرده و بعد با آن به طور همه جانبه مبارزه کرد. بدین علت است که امروزه مطالعات گسترده‌ای در رابطه با اعتیاد، مخصوصاً فیزیولوژی آن در حال انجام است.

اوپیوییدها از گیاه خشخاش(Papaver somniferum) به دست می‌آیند و باعث ایجاد تخدیر یا ایجاد تشنگی در فرد

۱- (نویسندهٔ مسئول) استادیار گروه آموزشی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور، اهواز
تلفن: ۰۶۱۱-۴۴۳۷۳۸۱، فاکس: ۰۶۱۱-۳۳۳۲۰۳۶، پست الکترونیکی: hfmoghaddam@yahoo.com
۲- مربی گروه آموزشی زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی دامغان
۳- استادیار گروه آموزشی زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-10-28]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.3.3.5]

می‌گردند. طیف مواد مخدر بسیار گسترده بوده و این گروه از داروها مهم‌ترین دسته از داروهای اعتیادآور به شمار می‌روند. تعیین نواحی مغزی که در بروز رفتارها و علایم ترک اعتیاد دخالت دارند در فهم سازوکارهای سندروم ترک اعتیاد اهمیت فوق‌العاده‌ای دارند. از نواحی مختلف مغزی که در این امر دخالت می‌کنند می‌توان به هسته‌های پاراژیگانتوسلولاریس (PGi)[1] و لوکوس سرولئوس (Lc) و ناحیه تگمنتوم قدامی (VTA)[2] و نخاع اشاره کرد. این مراکز در تولید و یا بیان علایم ترک اعتیاد نقش مهمی بر عهده دارند [۱۱].

هسته پاراژیگانتوسلولاریس جانبی(LPGi) نزدیک سطح شکمی بصل‌النخاع و در کنار هسته پاراژیگانتوسلولاریس (PGi) به طور قدامی-خلفی قرار داشته و دارای ابعاد ۳/۱ میلی‌متر طول در جهت قدامی- خلفی و ۱/۰۵ میلی‌متر عرض و ۱ میلی‌متر ارتفاع می‌باشد [۹]. این هسته استطاله‌های خود را به هسته‌های هلالی[3] زیتونی تحتانی[4]، هسته دهلیزی، کپسول هسته قرمز و هسته لوکوس سرولئوس می‌فرستد [۲۲]. نورون‌های این هسته نقش مهمی در تنظیم فشار خون، تنفس، رفلکس‌های قلبی- عروقی و درد از خود نشان می‌دهند [۲۱-۲۰]. این هسته وابران‌های تحریکی و یا مهاری خود را به هسته لوکوس سرولئوس می‌فرستد [۲،۱۸].

هسته لوکوس سرولئوس (LC) یکی از مراکز مغزی است که در توسعه وابستگی به مورفین و ایجاد علایم ترک نقش مهمی ایفا می‌کند. هسته LC یکی از مراکز عمده آدرنرژیک مغزی می‌باشد که حدود۵۰٪ از سیستم آدرنرژیک مغزی را تشکیل می‌دهد [۳]. این هسته در اعمالی مانند حافظه، بیداری، درک درد و اضطراب نقش دارد [۱]. بررسی‌ها نشان داده‌اند که این هسته در تحریکاتی که پاسخ سمپاتیک را ایجاد می‌کنند نقش مهمی دارد [۴]. لوکوس سرولئوس آوران‌هایی از هسته‌های پاراژیگانتوسلولاریس و پروپوزیتوس هیپوگلوسی[5] دریافت می‌کند [۱۸] وجود تراکم بالای گیرنده‌های اوپیوییدی شامل μ و κ دراین هسته به اثبات رسیده است. مطالعات الکتروفیزیولوژی نشان داده است که به کار بردن اوپیوییدها باعث کاهش فعالیت الکتریکی هسته لوکوس سرولئوس می‌شود [۲،۲۱]. به کار بردن مورفین باعث می‌شود که نورون‌های این هسته هیپرپلاریزه گردند که این ناشی از باز شدن کانال‌های پتاسیمی می‌باشد. تزریق مورفین به طور مزمن باعث می‌شود که در نورون‌های این هسته تحمل ایجاد گردد [۴،۶]. آنتاگونیست‌های اوپیوییدی باعث افزایش فعالیت الکتریکی این هسته می‌گردند [۱۳،۱۸]. هنگام ترک اعتیاد فعالیت الکتریکی این هسته زیاد می‌گردد. پژوهشگران عقیده دارند که علایم ترک اعتیاد به فعالیت الکتریکی آن وابسته می‌باشند [۱۰]. گزارش شده است که آنتاگونیست‌های اوپیوییدها در برش‌های مغزی نمی‌توانند فعالیت الکتریکی در این هسته را القا کنند. به نظر می‌رسد که سایر هسته‌ها نیز در این امر دخالت می‌کنند [۴،۶].

مطالعات نشان داده است تحریک الکتریکی هسته پاراژیگانتوسلولاریس جانبی می‌تواند باعث ایجاد رفتارهای مشابه علایم ترک مورفین شود. این رفتارها از لحاظ کیفیت علایم ترک یکسان بوده ولی از لحاظ کمیت متفاوت می‌باشند [۱۴]. هسته PGi آوران‌های تحریکی خود را به آن می‌فرستد [۷]. رابطه هسته لوکوس سرولئوس با هسته پاراژیگانتوسلولاریس به عنوان یک مرکز مهم در ایجاد علایم ترک اعتیاد مورد توجه می‌باشد [۱۷]. هسته پاراژیگانتوسلولاریس جانبی رابطه نزدیکی با هسته PGi و LC داشته و استطاله‌های زیادی به این دو هسته می‌فرستد [۲۱].

با توجه به این که اطلاعات کمی در مورد دخالت LPGi در علایم ترک وجود دارد، در مطالعه حاضر با تخریب الکتریکی هسته پاراژیگانتوسلولاریس جانبی تغییرات علایم ترک اعتیاد مورد بررسی قرار گرفته است تا میزان دخالت آن در ایجاد علایم ترک مورفین روشن گردد.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش تجربی، از موش‌های صحرایی نر از نژاد N-MARI با وزن ۲۲۰-۱۸۰ گرم استفاده گردید. حیوان‌ها تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار

1- Paragigantocellularis
2- Ventral tegment area
3-Arcute nucleus
4- Inferior olive
5- Propositus hippoglossi

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-10-28]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.3.3.5]

داشتند. حیوان‌ها درگروه‌های شش تایی و در دمای ۲±۲۳ درجه نگهداری شده و دسترسی آزادانه به آب و غذای مخصوص داشتند. نور به طور اتوماتیک از ساعت ۷ صبح الی ۷ بعد از ظهر تنظیم شده بود.

جراحی و تخریب هسته پاراژیگانتوسلولاریس جانبی

بیست و چهار حیوان به سه گروه تقسیم شدند. ۱- کنترل ۲- شم (sham) که الکترود وارد مغز شده و بدون تخریب الکتریکی خارج گردید ۳- گروه تخریب (n= ۸). موش‌های صحرایی با تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (ساخت آلفاسان، هلند) و رامپون ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم (ساخت شرکت جانل، ایرلند) بی‌هوش شدند.

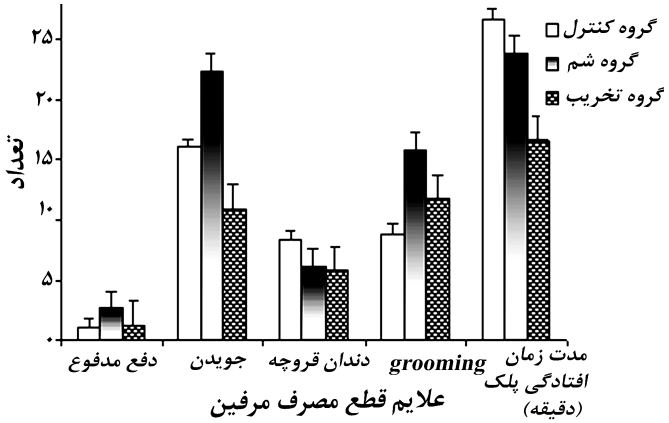
برای تخریب هسته پاراژیگانتوسلولاریس جانبی از دستگاه استرئوتاکس استفاده شد. محل هسته با استفاده از اطلس پاکسینوس و واتسون [۱۵] مشخص گردید. هسته پاراژیگانتوسلولاریس جانبی با الکترود فولادی زنگ نزن با قطر۰/۲ میلی‌متر که بجز نوک آن از عایق پوشیده شده بود، در مختصات D=۱۰/۵ و L= ±۱/۶ و AP= ۱۱/۸ با جریان الکتریکی مستقیم یک میلی آمپر (۱ mA) و به مدت ۶ ثانیه به طور دو طرفه تخریب گردید. شدت جریان و مدت جریان الکتریسته به طور تجربی به دست آمدند بدین صورت که با عبور دادن جریان الکتریکی از سفیده تخم مرغ قسمت منعقده‌شده‌ای به اندازه حجم هسته پاراژیگانتوسلولاریس جانبی به دست آمد، لذا آن جریان برای تخریب مناسب تشخیص داده شد. به حیوان‌ها اجازه داده شد که یک دوره بهبودی ۱۰ روزه را بعد از جراحی را طی کنند. بعد از طی این دوره. حیوان با تزریق مورفین (آمپول‌های ۱۰ میلی‌گرمی- ساخت شرکت رجحان ایران) معتاد می‌شد. روش ایجاد اعتیاد یا وابستگی به این صورت بود که هر حیوان هر روز ۲ نوبت (۸ صبح و ۸ عصر) به مدت ۴ روز به ترتیب، دوزهای ۲۵، ۳۰، ۳۵ و ۴۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر مورفین را به صورت داخل صفاقی دریافت می‌کرد. در روز پنجم تک دوز ۴۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر مورفین تزریق شد. جهت مشاهده علایم ترک بعد از نیم ساعت نالوکسان (آمپول‌های ۲۰ میلی‌گرمی- ساخت شرکت عبیدی ایران) به مقدار ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. علایم سندرم ترک یا علایم ترک مورفین شامل جویدن، دندان قروچه، لرز پای جلویی، مدت زمان افتادگی پلک،تعداد روی دو پا ایستادن، تعداد انزال، grooming ، wet dog shakes، تعداد پرش و تعداد لرز بدن به مدت نیم ساعت مورد بررسی قرار گرفت.

بافت شناسی: بعد ازمشاهدات رفتاری برای پی بردن به محل دقیق تخریب، بعد از کشتن حیوان، مغز آن را در فرمالین ۱۰٪ به مدت ۲۴ ساعت فیکس نموده و بعد از این مدت مغز برش داده شد و محل و مقدار تخریب با اطلس پاکسینوس و واتسون مقایسه می‌شد. در صورت عدم تطابق داده‌های هر حیوان حذف می‌گردید.

روش آماری: داده‌ها توسط آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) وتست آماری L.S.D به صورت مقایسه post hoc مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده‌ها به صورت Mean±SEM نشان داده شده‌اند. مقادیر با p<۰/۰۵ قابل قبول تشخیص داده شد.

نتایج

مقایسه آماری بین گروه‌های کنترل و شم و تخریب توسط آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) تفاوت معنی‌داری را بین این گروه‌ها در تعداد دفع مدفوع، جویدن، تعداد دندان قروچه، grooming و مدت زمان افتادگی پلک نشان نداد. یعنی این که تخریب هسته LPGi نتوانست اثر معنی‌داری بر روی این رفتار ایجاد کند (نمودار ۱).



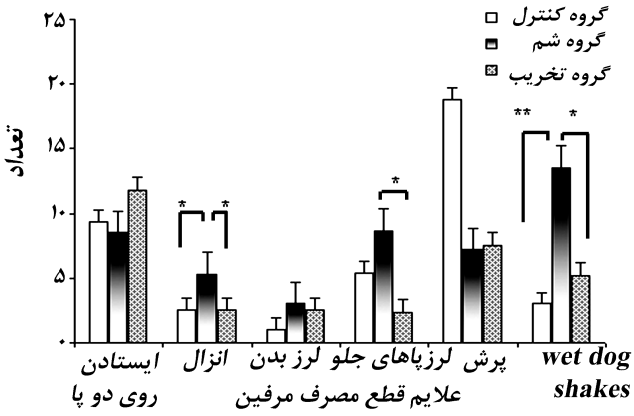
نمودار ۱: مقایسه بین تعداد علائم سندرم قطع مصرف مورفین بین گروه‌های کنترل، شم (sham) و تخریب.

هم‌چنین بررسی‌های آماری تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های کنترل، شم و تخریب در تعداد روی دو پا ایستادن،

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-10-28]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.3.3.5]

تعداد لرز بدن، تعداد پرش نشان نداد. به عبارت دیگر تخریب هسته LPGi نتوانسته است اثر معنی‌داری را بر روی این رفتارها اعمال کند (نمودار ۲). بنابراین به نظر می‌رسد که هسته LPGi در بروز این رفتارها دخالتی ندارد.

مقایسه آماری بین گروه‌های کنترل، شم و تخریب، توسط آنالیز واریانس یک‌طرفه، تفاوت معنی‌داری را بین این گروه‌ها در تعداد لرز پاهای جلویی نشان داد (p<۰/۰۲). بنابراین تخریب این هسته می‌تواند باعث کاهش این رفتار گردد (نمودار ۲).



*نمودار ۲: مقایسه تعداد علائم سندرم قطع مصرف مورفین بین گروه‌های کنترل، شم (sham) و تخریب. (p<۰/۰۰٤). *: p<۰/۰۵، **: p<۰/۰۱*

در بررسی‌های آماری بین گروه کنترل، گروه شم و گروه تخریب تفاوت معنی‌داری در تعداد انزال مشاهده گردید(p<۰/۰۱۸). آزمون L.S.D نیز نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های شم و کنترل(p<۰/۰۱۳) و گروه‌های شم و تخریب (p<۰/۰۱۲) وجود دارد (نمودار ۲).

مقایسه آماری بین گروه‌های کنترل، شم و تخریب، تفاوت معنی‌داری را در تعداد Wet dog shaks نشان داد (p<۰/۰۱). بررسی‌های آماری انجام شده توسط آزمون L.S.D نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه شم و کنترل (p<۰/۰۰۴) وجود دارد (نمودار ۲). با توجه به معنی‌دار بودن تفاوت بین کنترل و شم به نظر می‌رسد که احتمالاً راه‌های عصبی تخریب شده در اثر ورود و خروج الکترود، در بروز این علامت دخالت دارند.

بحث

برای بررسی عملکرد یک ناحیه از مغز روش‌های مختلفی وجود دارد. تخریب یک ناحیه از مغز مستقیم‌ترین شواهد را در رابطه با عملکرد آن ناحیه به دست می‌دهد. تخریب به چند طریق انجام می‌شود که می‌توان به تخریب فیزیکی، تخریب شیمیایی، تخریب الکتریکی و تخریب گرمایی اشاره کرد. تخریب الکتریکی این برتری را بر تخریب شیمیایی دارد که در آن پخش مواد شیمیایی و تحت اثر قرار دادن سایر نواحی عصبی صورت نمی‌گیرد. علاوه بر این در تخریب شیمیایی مرگ نورونی در طی چند روز اتفاق می‌افتد [۱۸]، در حالی که در تخریب الکتریکی مرگ نورون‌ها سریع می‌باشد. در این تحقیق با توجه به برتری‌های روش تخریب فوق از روش تخریب الکتریکی استفاده گردید.

دخالت هسته لوکوس سرولئوس در سندروم ترک زمانی آشکار می‌شود که فعالیت آن بعد از ایجاد سندروم ترک زیاد می‌گردد [۱۶]. بیان شده است که بروز علایم ترک اعتیاد به این هسته وابسته می‌باشد [۱۰]. تخریب الکتریکی این هسته باعث کاهش علایم ترک می‌شود [۱۰]. در هنگام ترک اعتیاد رهایش میانجی عصبی گلوتامات و آسپارتات در هسته لوکوس سرولئوس زیاد می‌گردد [۲] که این افزایش فعالیت الکتریکی آن را در پی دارد. آنتاگونیست‌های اوپیوییدها در برش‌های مغزی نمی‌توانند فعالیت الکتریکی را القا کنند، به نظر می‌رسد که سایر هسته‌ها نیز در این امر دخالت می‌کنند [۱۸]. تزریق Kynorenic به هسته لوکوس سرولئوس باعث کاهش اثر آگونیست‌های تحریکی بر روی این هسته می‌شود [۱۸].

هسته پاراژیگانتوسلولاریس استطاله‌های مهمی به هسته لوکوس سرولئوس می‌فرستد [۵] این رابطه توسط مطالعات الکتروفیزیولوژی مورد تأیید قرار گرفته است [۶]. هسته پروپوزیتوس هیپوگلوسی آوران‌های مهاری خود را به آن می‌فرستد (آوران‌های حاوی میانجی عصبی گابا) در حالی که هسته پاراژیگانتوسلولاریس آوران‌های تحریکی خود را به آن می‌فرستد [۷] اعلام شده است که این آوران‌ها در افزایش فعالیت الکتریکی لوکوس سرولئوس نقش مهمی دارند [۸].

مطالعات نشان داده است که تخریب شمیایی هسته پاراژیگانتوسلولاریس باعث کاهش فعالیت الکتریکی هسته لوکوس سرولئوس می‌گردد. تخریب هسته پروپوزیتوس هیپوگلوسی که دیگر آوران‌های مهم به هسته لوکوس سرولئوس را تشکیل می‌دهد، نمی‌تواند فعالیت این هسته را

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-10-28]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.3.3.5]

کاهش دهد [۱۸] و هم‌چنین تخریب سایر هسته‌های مغزی که در علایم ترک دخالت می‌کنند مانند هسته مرکزی آمیگدال و هسته pedoncular nucleus [۱۸] فعالیت الکتریکی این هسته را تغییر نمی‌دهند [۱۸]. هسته پاراژیگانتوسلولاریس جانبی (LPGi) استطاله‌های زیادی به هسته لوکوس سرولئوس و هسته پاراژیگانتوسلولاریس می‌فرستد [۲۱].

این که چگونه فعالیت الکتریکی به لوکوس سرولئوس در هنگام سندرم ترک افزایش می‌یابد سه احتمال وجود دارد: اول این که در هنگام سندروم ترک آوران‌های تحریکی ازهسته پاراژیگانتوسلولاریس به لوکوس سرولئوس مستقیماً باعث افزایش فعالیت الکتریکی آن می‌گردد. احتمال دوم، این که مورفین باعث کاهش رهایش میانجی‌ها در مدت زمان ایجاد وابستگی می‌شود [۲۰-۱۹]. هنگام بروز علایم ترک، افزایش رهایش میانجی‌های عصبی باعث می‌گردد که فعالیت الکتریکی آن افزایش یابد و احتمال سوم این که مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که اثر Kynorenic در کاهش فعالیت الکتریکی هسته لوکوس سرولئوس بیش از اثر تخریب هسته پاراژیگانتوسلولاریس می‌باشد که به نظر می‌رسد در افزایش فعالیت الکتریکی آوران‌های سایر هسته‌ها هم دخالت می‌کنند [۱۸].

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تخریب هسته LPGi می‌تواند تعداد لرز پای جلویی و تعداد انزال را کاهش دهد. PGi یکی از مراکز مهم در کنترل اعمال جنسی می‌باشد. این هسته آوران‌های مهاری خود را به نخاع فرستاده و با رهایش سروتونین اثر مهاری برانزال دارد [۱۲]. تخریب هسته پاراژیگانتوسلولاریس باعث کاهش پاسخ لوکوس سرولئوس به تحریکات حسی- پیکری می‌شود [۱۸]؛ بنابراین به نظر می‌رسد با تخریب هسته LPGi و کاهش انتقال تحریکات حسی-پیکری به مراکز بالای مغزی و PGi تعداد انزال در هنگام بروز علایم ترک، کاهش می‌یابد. در مطالعه حاضر تخریب هسته پاراژیگانتوسلولاریس جانبی تنها علایم لرز بدن و Wet dog shakes و تعداد انزال را تغییر داد و سایر علایم تغییری نکردند. لذا به نظر می‌رسد استطاله‌های خروجی عمده ای که از LPGi به هسته لوکوس سرولئوس و هسته پاراژیگانتوسلولاریس می‌روند [۲۱] و راه‌های عصبی عبوری از آن، در بروز اکثر علایم ترک دخالت چندانی ندارند و احتمالاً در افزایش فعالیت الکتریکی هسته لوکوس سرولئوس و بروز علایم ترک سایر هسته‌های مغزی و مخصوصاً PGi نقش مهمی ایفا می‌کنند.

References

[1] Anika A, Gordon B: The role of opioid receptor in morphine withdrawal in infant rat. *Developmental Brain Res.,* 2000; 124: 73-80.

[2] Aston-Jones G, Astir B, Ennis M: Inhibition of noradrenergic locus coeruleus neurons by C1 adrenergic cells in rostral ventral medulla. *Neuroscience*, 1992; 48(2): 371-81.

[3] Bridge CW, Waterhouse BD: The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Rev*., 2003; 42(1): 33-84.

[4] Connor M, Christie MD: Opioid receptor signalling mechanisms. *Clin Exp Pharm.,* 1999; 26(7): 493-9.

[5] Ennis M, Aston-Jones G, Sheikhattar R: Activation of locus coeruleys neurons by nucleus poragigantocellularis or noxious sensory stimulation is mediated by intracellular excitatory amino acid neurotransmission. *Brain Res.,* 1992; 598(1-2): 185-95.

[6] Ennis M, Astone-jones G: Two physiologically distinct populations of neurons in the ventrolateral medulla innervate the locus coeruleus. *Brain Res*., 1987; 425(2): 275-82.

[7] Ennis M, Astone-jones, G: Activation of locus coeruleus from nucleus paragigantocellularis: a new excitatory amino acid pathway in brain. *J Neuroscience*., 1988; 8(10): 3644-57.

[8] Haghparast A, Semnanian S, Fathollahi Y: Morphine tolerance and dependence in the nucleus paragigantocellularis: single unit

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-10-28]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.3.3.5]

recording study in vivo. *Brain Res*., 1998; 814(1-2): 71-7.

[9] Joseph A, Chaplay V, Play SL: The nucleus paragiganto cellularis in rat. *Anat Embryol*., 1981; 161: 355-371.

[10] Maldonado R, Koob GF: Destruction of the locus coeruleus decreases physical signs of opiate withdrawal. *Brain Res*., 1993; 605(1): 128-38.

[11] Maldonado R, Stinus L, Gold LH, Koob GF: Role of different brain structures in the expression of the physical morphine withdrawal syndrome. *J Pharmacol Exp Ther*., 1992; 261(2): 669-77.

[12] Mc Kenna KE: Central control of penile erection. Int *J Impot Res.,* 1998;10: 25-34.

[13] Valentino RJ, Wehby RG: Morphine effects on locuse cerulcus neurons are dependent on the state of arousal and availability of external stimuli: studies in anesthetized and unanesthetize rats. *J Pharmacol Exp Ther.,* 1988; 244(3): 1178-86.

[14] Niansen LIU, Robin W: Electrical stimulation of nucleus paragigantocellularis induces opioid withdrawal-like behaviors in the rat. *Phrmacol Biochem Behav*., 1999; 62(2): 263-271.

[15] Paxinos G, Watson C: The rat brain in stereotaxic coordinates. 4th ed, Academic press: USA. 1998.

[16] Rasmussen K, Beitner-Johnson DB, Krystal JH, Aghajanian GK, Nestler EJ: Opiate withdrawal and the rat locus coeruleus: behavioral, electrophysiological, and biochem_ ical correlates. *J Neurosci.,* 1990; 10(7) 2308-17.

[17] Redmond DE, Krystal JH: Multiple mechanisms of withdrawal from opioid drugs. *Annu Rev Neurosci*., 1984; 7: 443-78.

[18] Rasmussen K, Aghajanian GK: Withdrawal-induced activation of locuse coerulcus neurons in opiate-dependent rats: attenuation by lesions of the nucleus paragigantocellularis. *Brain Res*., 1989; 505(2): 346-50.

[19] Schuteis G, Stinus L, Ribrough VB, Koob GF: Clonidine blocks acquisition but not expression of conditioned opiate withdrawal in rats. *Neuro Psycho Pharm.* 1992; 19: 407-415.

[20] Van Bockstaele EJ, Akaoka H, Aston-Jones G: Brainstem afferents to rostral (juxtafacial) nucleus paragigantocellularis: integration of exteroceptive and interoceptive sensory inputs in the ventral tegmentum. *Brain Res.,* 1993; 603(1): 1-18.

[21] Zec N, Kinney HC: Anatomic relationships of human nucleus paragigantocellularis lateralis: a DiI labeling study. *Auton Neurosci.,* 2001; 89(1-2): 110-24.

[22] Zhang KM, Wang XM, Peterson AM, Chen WY, Mokha SS: alpha2-adrenoceptors modulated NMDA-evoked responses of neurons in superficial and deeper dorsal horn of the medulla. *J Neurophysiol*., 1998; 80(4): 2210-4.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-10-28]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.3.3.5]