

مقاله مروری

بازگشت مجدد به سوء مصرف مواد: یافته‌های گذشته، حال و چشم انداز آینده

مینا تقی‌پور^۱، نرگس پاچناری^۲، حسین عزیزی^۱، محسن ناصری^۳، سعید سمنانیان^{*۱}

۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲. پژوهشکده علوم شناختی، پژوهشگاه دانش‌های بنیادی، تهران، ایران

۳. مرکز تحقیقات کارآزمایی بالینی طب سنتی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

پذیرش: ۴ بهمن ۱۳۹۹

دریافت: ۵ آبان ۱۳۹۹

چکیده

اعتیاد به مواد مخدر یک بیماری مزمن و عودکننده با ماهیت پیچیده زیستی، روانی و اجتماعی است که شامل سه مرحله مصرف مواد، محرومیت یا ترک مواد و بازگشت مجدد به سوء مصرف مواد می‌باشد. بازگشت مجدد به سوء مصرف مواد مانع اصلی درمان اعتیاد است. میزان بازگشت افراد در طول یک سال ترک به طور متوسط بین ۴۰ تا ۶۰ درصد برآورد شده است و علی‌رغم تحقیقات گسترده پیش‌بالینی و بالینی، شیب بازگشت به سوء مصرف مواد مخدر طی نیم قرن اخیر بدون تغییر مانده است. از طرفی دیگر اغلب مطالعات در حوزه اعتیاد بر روی مدل‌های حیوانی آزمایشگاهی انجام شده که نتایج آن‌ها به‌طور کاربردی قابل ترجمه به مطالعات بالینی نمی‌باشند، از این رو به نظرمی‌رسد علت عدم‌درمان قطعی انواع روش‌های درمانی این بیماری شاید به این خاطر باشد که مکانیسم‌های دقیق درگیر بازگشت به سوء مصرف به‌خوبی مورد مطالعه و کاوش قرار نگرفته و مطالعات پیش‌بالینی آن‌گونه که باید قابل تعمیم به شرایط بالینی نبوده است. بنابراین با توجه به اهمیت شناخت پدیده بازگشت به سوء مصرف مواد، در این مقاله مروری قصد داریم با نگاه فیزیولوژیکی از جنبه‌های مختلف از جمله معرفی مدل‌های حیوانی، مکانیسم‌های سلولی-مولکولی، عوامل مستعدکننده، معرفی بیومارکرها، رویکردهای درمانی شیمیایی، الکتریکی، شناختی رفتاری و طب سنتی ایرانی این پدیده را مورد بررسی قرار دهیم تا با درک هر چه بهتر این پدیده تحقیقات در حوزه درمان اعتیاد هدفمند و کاربردی‌تر از گذشته مورد ارزیابی و انجام قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: اعتیاد، بازگشت مجدد به سوء مصرف مواد، رویکردهای درمانی اعتیاد، مدل حیوانی ترجیح مکان شرطی شده، مدل حیوانی خود تجویزی

مقدمه

تاریخچه این زمینه از مطالعات اعتیاد به نیم قرن گذشته برمی‌گردد. مدل بازگشت جستجوی مواد برای اولین بار توسط استرچ^۳ و همکاران در سال ۱۹۷۱ بر روی میمون و در سال ۱۹۷۶ توسط داویس و اسمیت^۴ بر روی رت ارائه شد [۲، ۳]. در سال ۱۹۸۱ استورات و دویت^۵ گزارش دادند که تزریق آغازگر^۶ کوکائین و یا قرارگیری حیوان در معرض نشانه‌های جفت شده با

در ادبیات مطالعات اعتیاد به باز مصرف بیش از حد و غیرقابل کنترل مواد بعد از یک دوره اجتناب یا ترک اجباری یا اختیاری^۱ اصطلاحاً عود^۲ گفته می‌شود، که به دنبال قرارگیری فرد در معرض عواملی چون مواد مخدر، نشانه‌ها و فضاهای مصرف مواد، یا عوامل استرس‌زا رخ می‌دهد. مطالعات نشان می‌دهند که بیش از دو سوم مصرف‌کنندگان مواد طی چند هفته یا چند ماه بعد از شروع درمان عود دارند [۱].

³ Stretch

⁴ Davis and Smith

⁵ Stewart and De Wit

⁶ Priming

¹ Abstinence

² Relapse (in human) reinstatement (in animal)

این باورند که استاندارد طلایی برای مطالعه بازگشت مدل خود تجویزی می‌باشد. با وجود این که روش ترجیح مکان شرطی شده تفاوت‌های اساسی با روش خودتجویزی دارد اما نتایج ترجیح مکان شرطی شده مکمل نتایج خود تجویزی می‌باشد و این روش نیز در این نوع مطالعات مورد استفاده قرار می‌گیرند. در شکل ۱ دو روش ترجیح مکان شرطی شده (الف) و خودتجویزی (ب) برای مطالعه بازگشت به صورت شماتیک نشان داده شده است [۵].

به‌طور کلی، بسته به نوع مطالعه، پروتکل‌های متفاوتی در روش خودتجویزی انجام می‌شود که در اینجا به دو مدل اصلی آن اشاره خواهیم کرد. ۱- مدل بازگشت ناشی از نشانه^{۱۲}: در این مدل چند فاز وجود دارد. در ابتدا حیوان یاد می‌گیرد که عملی همچون فشار اهرم یا فشار بینی^{۱۳} در حضور محرک یا نشانه‌های محیطی مثل نور، صدا و بو منجر به دریافت پاداش می‌شود. این پاداش می‌تواند به صورت داخل وریدی، داخل مغزی، خوراکی یا به صورت بخار به حیوان داده شود. در مرحله بعد بدون ارائه تقویت^{۱۴} یا پاداش، پاسخ با گذشت زمان به تدریج خاموش می‌شود به طوری که با انجام پاسخ حیوان هیچ گونه پاداشی دریافت نمی‌کند. در نهایت پاسخ خاموش شده با قرارگیری در معرض نشانه‌هایی که قبلاً با دارو جفت شده و به حیوان ارائه شده بود مجدداً بروز پیدا کرده و بازگشت به انجام پاسخ رخ می‌دهد. ۲- مدل انکوباسیون ولع^{۱۵}: در این مدل، ولع ناشی از نشانه بعد از ترک یا خاموشی به تدریج با گذر زمان افزایش می‌یابد. نتایج مطالعات این مدل نشان می‌دهد که میزان بازگشت با افزایش حتی یک روز محرومیت افزایش می‌یابد [۶].

انجام آزمایشات مربوط به بازگشت به روش ترجیح مکان شرطی شده طی سه مرحله انجام می‌شود، مرحله اول اکتساب است که شامل سه مرحله پیش‌تست، شرطی‌شدن و تست می‌باشد. در مرحله پیش‌تست ابتدا به حیوان بدون این که دارویی تزریق شود اجازه داده می‌شود

کوکائین منجر به فشردن مجدد اهرم به دنبال خاموشی^۷ می‌شود [۴]. از این رو بر اساس این مطالعات حیوانی، تحقیقات بر روی بازگشت مجدد به سوء مصرف مواد در انسان آغاز شد [۵]. از آن زمان تا به حال هر روز تعداد مقالات چاپ‌شده در این حوزه تحقیقاتی در حال افزایش است که نشان‌دهنده اهمیت شناخت این پدیده در حوزه مطالعات اعتیاد است [۶].

بازگشت مکرر به مصرف مواد حکایت از یکسری تغییرات پایدار مولکولی و سلولی در مدارات عصبی دخیل در این پدیده دارد که منجر می‌شود فرد بعد از سال‌ها ترک یا حین ترک به مصرف مواد بازگردد و درمان با شکست مواجه شود. از طرف دیگر به دلیل اینکه اطلاعات زیست‌شناختی کمی در زمینه عود وجود دارد بسیاری از درمان‌های رایج در اعتیاد هنوز آن طور که باید کارآمد نیستند، بنابراین به منظور توسعه راهکارهای درمانی موثر درک عمیق مکانیسم‌های زیستی که منجر به بازگشت به سوء مصرف می‌شوند از اهمیت اساسی برخوردار خواهند بود [۷]. از این رو، با توجه به اهمیت مسئله بازگشت مجدد به سوء مصرف مواد در حوزه شناخت و درمان اعتیاد، در این مقاله مروری قصد داریم به طور مختصر تمام جنبه‌های با اهمیت این پدیده را از منظر معرفی مدل‌های حیوانی، مکانیسم‌های نورواناتومی، سلولی و مولکولی، عوامل موثر ایجادکننده، معرفی بیومارکرها و رویکردهای درمانی مورد بررسی قرار دهیم.

مدل‌های آزمایشگاهی بررسی بازگشت مجدد به سوء مصرف مواد

به‌طور کلی، مطالعات اعتیاد بر اساس دو روش شرطی شدن کلاسیک پائولوف^۸ و شرطی‌شدن عامل اسکینر^۹ شکل گرفته است، که اصطلاحاً به روش اول ترجیح مکان شرطی شده^{۱۰} و به روش دوم خودتجویزی^{۱۱} گفته می‌شود [۸، ۹]. در تحقیقات مربوط به بازگشت روش دوم بیشتر مورد استفاده قرار گرفته است و محققان بر

⁷ Extinction

⁸ Pavlov

⁹ Skinner

¹⁰ Conditioned place preference (CPP)

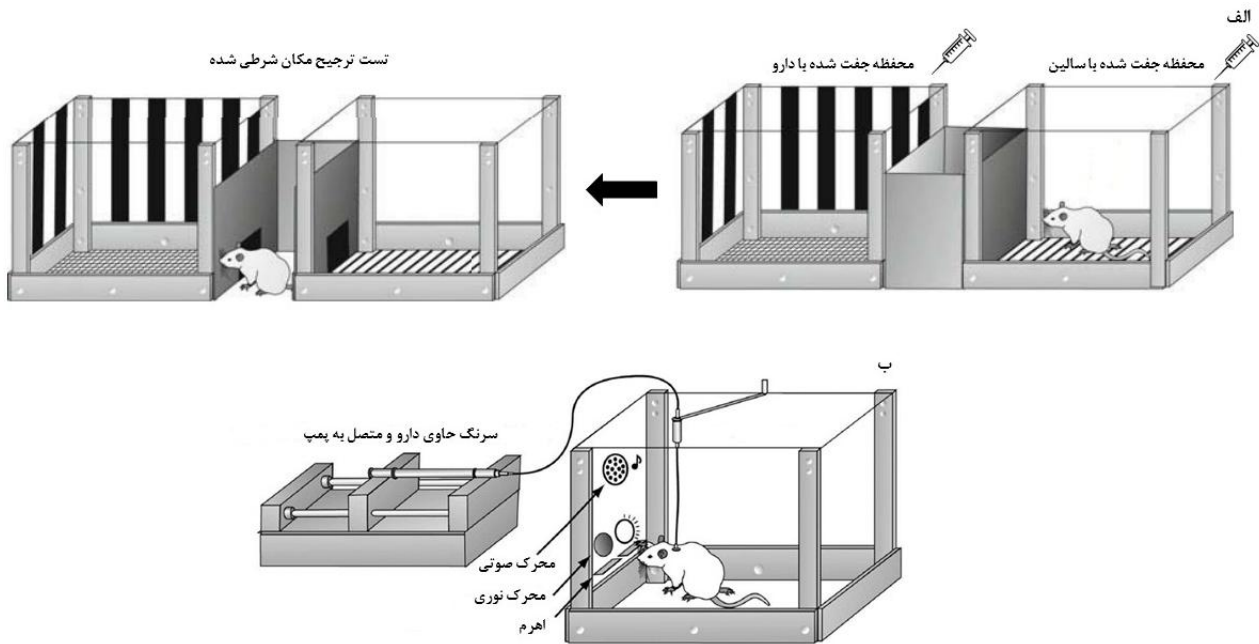
¹¹ Self-administration

¹² Cue- induced reinstatement model

¹³ Nose poke

¹⁴ Reinforcement

¹⁵ Incubation of craving model



شکل ۱- مدل ترجیح مکان شرطی شده (الف) و خودتجویزی (ب) در مطالعات پیش‌بالینی بازگشت به سوء مصرف مواد. (الف) جعبه ترجیح مکان شرطی شده نشان داده شده است که این جعبه از سه اتاقک تشکیل شده است، دو اتاقک اصلی که از نظر طرح متفاوت با هم هستند و یک اتاقک خنثی. در هنگام تست یک اتاقک جفت با دارو و اتاقک دیگر جفت با سالین می‌شود. (ب) دستگاه خود تجویزی نشان داده شده که اهرم با محرک صوتی یا نوری جفت می‌شود و به دنبال آن دارو تزریق می‌شود، به توضیحات متن رجوع شود [۱۶].

به سوال هر مطالعه، مدل‌های گوناگونی برای بررسی بازگشت مجدد به سوء مصرف مواد در مدل‌های آزمایشگاهی توسعه پیدا کرده است، اما مبنا و منطق عملکرد تمامی این روش‌ها بر اساس دو مدل شرطی شدن عامل و شرطی شدن کلاسیک می‌باشد.

جنبه‌های نورواناتومی، سلولی و مولکولی دخیل در بازگشت مجدد به سوء مصرف مواد

به‌طور کلی، ساختارهای مغزی قشری و زیرقشری از جمله هیپوکمپ، تالاموس، هیپوتالاموس، آمیگدال و غیره به اثرات سوء مصرف مواد حساس هستند. قبل از آنکه به طور اختصاصی به نواحی مغزی و میانجی‌های درگیر در پدیده بازگشت به سوء مصرف مواد بپردازیم، نگاهی اجمالی به نواحی و میانجی‌های عصبی دخیل در اعتیاد به مواد مخدر خواهیم داشت. به‌طور کلی، چهار ناحیه مغزی از جمله ناحیه تگمنتوم شکمی، هسته اکومبیس، سیستم لیمبیک (چندین ساختار به هم پیوسته شامل، هیپوکمپ، آمیگدال، بخش‌هایی از تالاموس و هیپوتالاموس) و قشر فرونتال به اثرات سوء مصرف مواد

به‌طور آزادانه بین دو اتاقک که از نظر طرح و رنگ متمایز هستند چرخش کند و مدت زمان حضور حیوان در هر اتاقک اندازه‌گیری می‌شود. سپس در مرحله شرطی شدن، حیوان دارو و سالین را از نظر زمانی و مکانی در زمان و اتاقک متفاوتی دریافت می‌کند. و نهایتاً در روز تست حیوان بدون تزریق دارو یا سالین آزادانه بین دو اتاقک چرخش کرده و مدت زمان حضور حیوان در هر اتاقک محاسبه می‌شود. در این مرحله، حضور بیشتر حیوان در محفظه‌ای که دارو دریافت کرده نشان‌دهنده شرطی شدن حیوان است. در مرحله دوم که مرحله‌ی ایجاد خاموشی است، هر روز تست انجام می‌شود تا زمانی که مدت زمان حضور حیوان در دو محفظه مشابه مرحله پیش تست شود که این حالت نشان‌دهنده وقوع خاموشی است. بعد از رخ دادن خاموشی نهایتاً در مرحله سوم با تزریق دوز غیرموثری از دارو که شرطی شدن با این دوز رخ نمی‌دهد، بازگشت در محفظه‌ای که حیوان دارو را دریافت کرده بود مجدداً القاء می‌شود [۱۰].

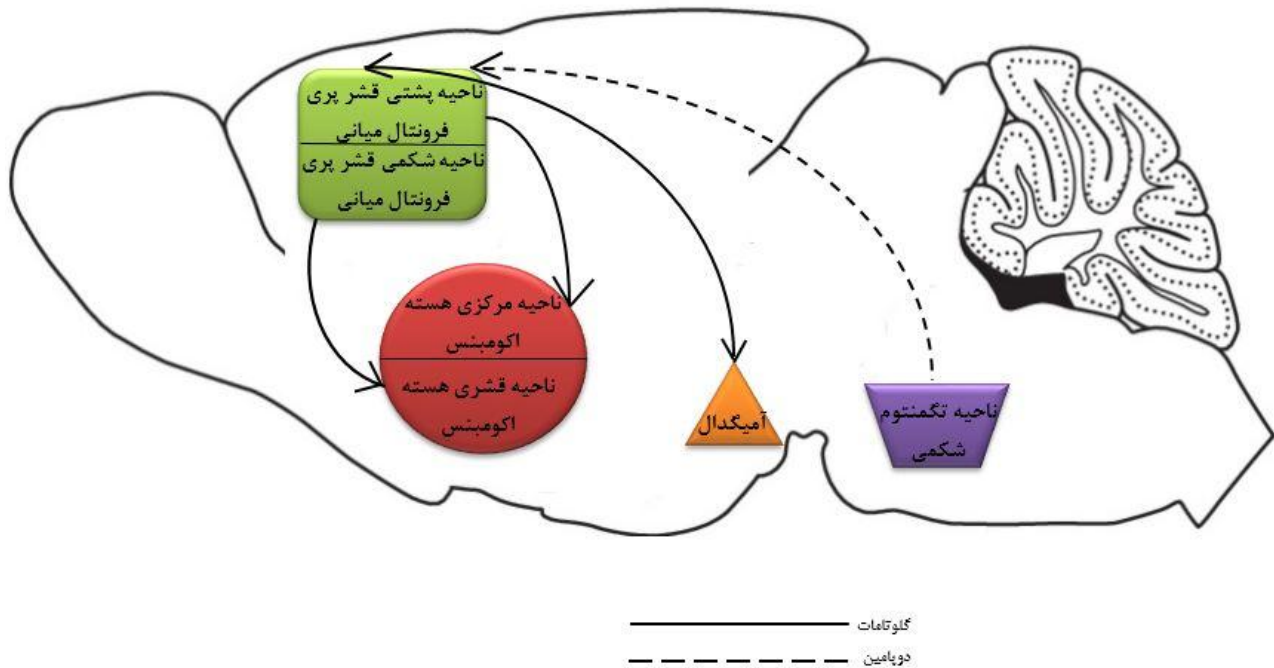
به‌طور کلی، بررسی متون نشان می‌دهد که با توجه

لیمبیک اسطاله می‌فرستد. آزادشدن دوپامین در قشر پیشانی و هسته اکومینس باعث ایجاد لذت می‌شود و با آزادشدن دوپامین به قشر پیشانی و هسته اکومینس فرد وادار به تکرار آن رفتاری می‌شود که تجربه لذت بخشی برای آن در گذشته به همراه داشته است، و از همه مهم‌تر آن که پاداش مورد انتظار را با یک محرک که همراه مصرف مواد بوده پیش‌بینی می‌کنند [۱۲]. البته همه مواد مخدرمورد سوء مصرف، فعال کردن سیستم دوپامینرژیک را با مکانیسم‌های مشابهی انجام نمی‌دهند به طور مثال، کوکائین از بازجذب دوپامین از نورون‌های پیش سیناپسی جلوگیری می‌کند، آمفتامین‌ها رهایش دوپامین را از پایانه پیش سیناپسی در هسته اکومینس افزایش می‌دهند. الکل بر اجسام سلولی تگمنوم شکمی تولیدکننده دوپامین اثر می‌گذارد. مواد افیونی مثل هروئین یا مرفین سلول‌های گابا که ناحیه تگمنوم شکمی را احاطه و مهار کرده‌اند با مکانیسم مهار در مهار^{۱۶} تحریک کرده و منجر به آزادسازی دوپامین از این ناحیه می‌شوند. نوروترانسمیتر گابا از نورون‌های بینابینی در ماده خاکستری سراسر مغز تولید می‌شود [۱۶، ۱۲]. اثرات رخوت آور، خواب‌آلودگی ناشی از سوءمصرف مواد ناشی از فعالیت این نورون‌ها می‌باشد. مواد مخدر رخوت‌آور مانند الکل همچنین می‌توانند با افزایش فعالیت گابا باعث ایجاد فراموشی و کاهش شکل‌گیری حافظه در مناطقی مانند قشر مخ و هیپوکمپ شوند که به‌طورمعمول مسئول شکل‌گیری حافظه هستند، که این می‌تواند منجر به از دست‌دادن کنترل فرد شود [۱۸، ۱۷، ۸]. نوروپپتیدهای اپیوئیدی از جمله انکفالین، اندورفین و دینورفین با اتصال به گیرنده‌های اپیوئیدی مو (عمدتاً در مغز)، دلتا (بخش‌های خاصی از نخاع) و کاپا (عمدتاً در مغز) باعث توقف ارتباطات نورونی و سرکوب درد می‌شوند و اثرات سرخوشی خود را به واسطه گیرنده مو و حضور در سلول‌های دوپامینی که مسئول پاداش و لذت درونی هستند، بروز می‌دهند [۱۹، ۸].

شکل ۲ نمای شماتیک از برش طولی مغز در موش صحرايي را نشان می‌دهد که در آن به‌طور اختصاصی نواحی قشر پری‌فرونتال میانی، هسته اکومینس، ناحیه

بسیار حساس هستند که هریک از نواحی در بروز رفتارهای طبیعی نقش‌هایی را بر عهده دارند، به‌طوری‌که ناحیه تگمنوم شکمی در بروز رفتارهای انگیزشی، هسته اکومینس در پیش‌بینی رفتار لذت و پاداش، آمیگدال پاسخ هیجانی به نشانه‌هایی که پاداش را پیش‌بینی می‌نمایند و قشر فرونتال در سنجش خطرات و فواید رفتار (کنترل رفتار) نقش دارند [۱۱]. حال با سوءمصرف مواد هر یک از نواحی ذکرشده دستخوش تغییرات جدی در عملکردهای طبیعی خود می‌شوند به‌طورمثال، با مصرف سوءمواد افزایش سطح دوپامین در هسته اکومینس باعث ولع مصرف و یادآوری لذت و تجربه مصرف مواد می‌شود. از سویی دیگر با غیرفعال شدن قشر فرونتال تصمیم‌های تکانه‌ایی و رفتارهای اجباری از فرد بروز می‌کند و شرایط برای بازگشت مجدد به سوءمصرف مواد محیا می‌شود [۱۲]. نواحی مطرح‌شده از طریق یکسری از میانجی‌های عصبی با هم تعامل دارند و در بروز اعتیاد نقش ایفا می‌کنند، به‌طورکلی، چهار میانجی عصبی کوچک مولکول تحت تاثیر سوءمصرف مواد قرار می‌گیرند که شامل سروتونین، نوراپی‌نفرین، دوپامین و گابا می‌باشد. سروتونین توسط گروهی از اجسام سلولی بزرگ واقع در هسته رافه ساقه مغز ساخته می‌شود، به دنبال سوءمصرف مواد رهایش مقدار زیادی سروتونین رخ می‌دهد که با بازگشت سطح این ماده به حالت عادی افسردگی رخ خواهد داد و بروز این حالت در فرد منجر به عود مصرف آن ماده مخدر در فرد می‌شود [۱۴، ۱۳]. نور اپی‌نفرین در سلول‌های فشرده در ساقه مغز در ناحیه‌ایی به نام لوکوس سرلئوس تولید می‌شود که استتاله‌های این سلول‌ها به سراسر مغز توزیع می‌شود. سوءمصرف مواد مخدر روان‌گردان با اثر بر روی سیستم نوراپی‌نفرین باعث هوشیاری، بی‌قراری و آشفتگی در فرد مصرف‌کننده می‌شود، ازطرفی دیگر طی استرس نوراپی‌نفرین باعث افزایش ضربان قلب، تنفس، فشار خون می‌شود و این حالات با فعال کردن بیش از اندازه قشر مغز و سیستم لیمبیک باعث اختلال در تصمیم‌گیری فرد می‌شوند [۱۵]. دوپامین از سلول‌های دوپامینرژیک در تگمنوم شکمی تولید می‌شود و به قشر فرونتال و سیستم

¹⁶ Disinhibition



شکل ۲- شکل شماتیکی از مدارهای عصبی ایجاد کننده بازگشت به سوء مصرف مواد در برش طولی از مغز موش صحرائی. در این پدیده ناحیه پشتی و شکمی قشر پری فرونتال میانی، ناحیه مرکزی و قشری هسته اکومبیس، ناحیه تگمنتوم میانی و آمیگدال از طریق ورودی ها و خروجی های گلوتاماتی و دوپامینی در بروز بازگشت نقش دارند، به توضیحات متن رجوع شود [۷].

است که هر کدام سوماتوستاتین، پاروالبومین^{۲۲} و کالرتینین^{۲۳} را در جسم سلولی خود بیان کرده و به‌طور موضعی فعالیت نورون‌های خاردار متوسط را کنترل می‌کنند [۲۱]. همچنین نتایج مطالعات اخیر در این حوزه نشان می‌دهند یکی از گیرنده‌هایی که در فرایند وابستگی، تحمل و بازگشت به سوء مصرف مواد نقش دارند گیرنده‌های ارکسینی هستند [۲۳، ۲۲]. با وجود تعداد کم نورون‌های آزادکننده ارکسین که عمدتاً در هسته هیپوتالاموس جانبی است، اما گیرنده‌های این نوروپپتید در بسیاری از هسته‌های مغزی بیان می‌شوند [۲۴، ۲۵]. نتایج مطالعات در این راستا نشان می‌دهد ناحیه قشری هسته اکومبیس از طریق گیرنده‌های ارکسینی نوع ۱ و ۲ در بازگشت ناشی از استرس نقش دارند به‌طوری‌که مهار گیرنده‌های ارکسین نوع ۱ و ۲ در قسمت قشری هسته اکومبیس به‌طور معنادار باعث

تگمنتوم میانی^{۱۷} و آمیگدال در بروز بازگشت به سوء مصرف مواد نقش به‌سزایی دارند [۲۰، ۷]. هسته اکومبیس به‌عنوان جایگاه مهم و کلیدی مسیر پاداش و لذت سیستم لیمبیک در نظر گرفته می‌شود و در بروز ولع مصرف^{۱۸} مواد نقش برجسته دارد. هسته اکومبیس به دو بخش مرکزی^{۱۹} و قشری^{۲۰} تقسیم می‌شود و حداقل شامل شش نوع سلول متفاوت است. ۹۵ درصد سلول‌های این هسته نورون‌های خاردار متوسط^{۲۱} هستند که حاوی گیرنده‌های دوپامینی نوع ۱ و ۲ می‌باشند که خروجی هسته اکومبیس به دیگر هسته‌های مدار پاداش از این سلول‌ها نشأت می‌گیرد. دیگر سلول‌های این ناحیه شامل نورون‌های واسط کولینرژیک و سه نوع نورون واسط گابائترژیک

¹⁷ Ventral Tegmental Area (VTA)

¹⁸ Craving

¹⁹ NAc Core

²⁰ NAc Shell

²¹ Medium spiny neurons (MSN)

²² Parvalbumin

²³ Calretinin

ناحیه پشتی قشر پری فرونتال میانی شامل نواحی سینگولیت قدامی و پری لیمبیک پشتی و ناحیه شکمی قشر پری فرونتال میانی شامل پری لیمبیک شکمی و اینفرالیمبیک می‌باشد. به طوری که فعالیت ناحیه پشتی قشر پری فرونتال میانی با قسمت مرکزی هسته اکومبیس در افزایش رفتارهای جستجوگرانه و بازگشت به مصرف مواد و فعالیت ناحیه شکمی قشر پری فرونتال میانی با قسمت قشری هسته اکومبیس در کاهش رفتارهای جستجوگرانه و مهار بازگشت به سوء مصرف مواد نقش دارند. در بروز این پدیده نورترانسmitter گلوتامات نقش اصلی را بر عهده دارد، به طوری که این مطالعات نشان می‌دهند کاهش گیرنده گلوتاماتی از نوع ان ام دی ای در ناحیه پشتی قشر پری فرونتال میانی و افزایش گیرنده گلوتاماتی از نوع آمپا در ناحیه شکمی قشر پری فرونتال میانی در بروز پدیده بازگشت نقش اساسی دارند [۲۹، ۷]. عملکرد این نواحی در مورد بازگشت به سوء مصرف کوکائین به خوبی مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته است اما نقش این نواحی بر روی بازگشت به سوء مصرف مواد دیگر نتایج متناقضی را نشان می‌دهند و بین محققان در مورد عملکرد این نواحی اجماع نظر وجود ندارد.

ناحیه تگمنتوم میانی یکی دیگر از نواحی مغزی است که قشر پری فرونتال میانی به طور قابل توجهی از طریق فیبرهای دوپامینی با آن در ارتباط و تعامل است. خروجی از این ناحیه به قسمت پشتی قشر پری فرونتال میانی در بروز پاسخ‌های جستجوگرانه نقش دارد. مطالعات دیگری در همین راستا نشان داده‌اند که تزریق داخل مغزی آگونیست‌های دوپامین به این ناحیه منجر به بروز رفتار جستجوگرانه می‌شود و با تزریق آنتاگونیست‌های دوپامینی این رفتار کاهش می‌یابد. علاوه بر این نشان داده شده که مهار گیرنده‌های دوپامینی نوع ۱ مانع بیان ژن فاس^{۳۷} در ناحیه پشتی قشر پری فرونتال میانی می‌شود. ناحیه شکمی قشر پری فرونتال میانی نیز غنی از ورودی‌های اعصاب دوپامینی از ناحیه تگمنتوم میانی هستند اما نقش این ناحیه در جستجو مواد هنوز به طور دقیق مشخص نشده است [۲۹]. علاوه بر دوپامین،

کاهش بازگشت ناشی از استرس در ترجیح مکان شرطی شده مرفین می‌شود، اما مهار این گیرنده‌ها در بازگشت ناشی از تزریق آغازگر^{۲۴} مرفین نقش ندارد [۲۶]. نکته قابل توجه در مورد این گیرنده‌ها این است که سیر تکاملی سیستم ارکسینی و گیرنده‌های مرتبط با آن در طول تکامل پستانداران حفظ شده است و این موضوع می‌تواند راهی برای تحقیقات درمانی بین جوندگان و انسان باشد [۲۷].

مطالعات دیگری نشان می‌دهند که طی بازگشت رفتار نئوکورتکس به‌ویژه ناحیه میانی قشر پری فرونتال^{۲۵} تغییر کرده و تحت تغییرات نوروپلاستیستی قرار می‌گیرد. قشر پری فرونتال میانی به عنوان جایگاه تصمیم‌گیری، استدلال، برنامه‌ریزی و تنظیم رفتارهای جستجوگرانه در نظر گرفته می‌شود. این ناحیه به مصرف مزمن مواد مخدر بسیار حساس بوده و طی مصرف مزمن مواد دچار تغییرات ساختاری، عملکردی و ارتباطی با دیگر نواحی مغز می‌شود، به طوری که تخریب در این ناحیه مغزی منجر به افزایش حساسیت اثرات تقویت کننده کوکائین می‌شود که اشاره به فقدان کنترل مهاری دارد [۲۸]. همراستا با این تحقیق، مطالعات در حوزه حیوانی و انسانی نشان می‌دهد که قشر پری فرونتال میانی به عنوان جایگاه رله کننده نهایی، در رفتارهای جستجوگرانه و بازگشت ناشی از نشانه‌های مصرف مواد و استرس نقش دارد. به طوری که فقدان گیرنده گلوتاماتی نوع^{۲۶} در ناحیه اینفرالیمبیک منجر به بروز رفتار جستجوگرانه در رت‌های وابسته به الکل می‌شود [۲۹، ۳۰]. همچنین مطالعات تصویربرداری در انسان نشان داده‌اند در هنگام احساس ولع مصرف و یا جستجوی مواد در طول دوره ترک، این ناحیه تغییراتی را از خود نشان می‌دهد. به طور مثال، در افراد مصرف کننده اپیوئیدها و روان‌گردان متابولیسیم سلولی و جریان خون در ناحیه پری فرونتال کورتکس کاهش معناداری می‌یابد. همچنین یافته‌های محققان نشان می‌دهد که دو ناحیه پشتی و شکمی پری فرونتال میانی به ترتیب با نواحی مرکزی و قشری هسته اکومبیس ارتباط دارند.

²⁴ Drug priming-induced relapse

²⁵ Medial prefrontal cortex (mPFC)

²⁶ Glut2

²⁷ Fos

عوامل ایجادکننده بازگشت که به آن اشاره شد تغییرات نوروبیولوژیکی یکسانی را در مغز ایجاد نمی‌کنند و هر یک از این عوامل ممکن است مناطق مغزی متمایزی را درگیر کند [۳۵]. مطالعات متعددی نشان می‌دهند که در بین این عوامل استرس و اضطراب یکی از دلایل اصلی بازگشت به سوء مصرف مواد است [۳۶-۴۰].

درک مکانیسمی که به وسیله آن استرس و اعتیاد بر هم‌کنش می‌نمایند در مراحل آغازین قرار دارد. اعتقاد بر این است که استرس‌های محیطی، محرک‌های اولیه مغز برای رفتارهای اعتیادآور هستند. استرس می‌تواند حساسیت سلول‌های دوپامینی ناحیه تگمنوم شکمی را به دنبال در معرض قرار گرفتن مواد مخدر بیشتر کند. تحقیقات علمی جدید، اثر استرس بر میزان بازگشت به مواد در دو ناحیه قشر پری فرونتال میانی و هسته اکومینس را مورد توجه قرار داده‌اند [۳۲، ۴۱]. این تحقیقات نشان داده‌اند که اگر این نواحی تحت تاثیر استرس قرار گیرند احتمال بازگشت به سوء مصرف مواد بسیار بالا می‌رود [۴۲]. در زمان استرس و اضطراب میزان بیان گیرنده‌های گلوتاماتی آن آر بی نوع ۲^۹ در قشر پری فرونتال میانی افزایش می‌یابد و فعالیت ژن ام تورک^{۳۰} به عنوان عامل تحریکی فاکتور نروتروفیک مشتق شده از مغز^{۳۱} که یک فاکتور رشد در شکل‌پذیری سیناپسی است، کاهش می‌یابد. مطالعات دیگری نشان می‌دهند که تزریق فاکتور نروتروفیک مشتق شده از مغز به هسته اکومینس باعث القای بازگشت به سوء مصرف می‌شود [۴۳]. همچنین مطالعات نشان می‌دهند که به دنبال استرس تعداد و اندازه دندریتها در پری فرونتال میانی به میزان ۶۵ درصد کاهش می‌یابد و کاهش تراکم خارهای دندریتی لایه پنجم سلول‌های هرمی در پری فرونتال میانی مشاهده می‌شود [۴۴]. استرس همچنین منجر به هایپرتروفی نورون‌های خاردار هسته اکومینس می‌شود و بازگشت ناشی از شوک الکتریکی با افزایش سطح دوپامین در هسته اکومینس همراه است [۴۵]. از این رو، نتایج این پژوهش‌ها نشان می‌دهند که

گلوتامات آزاد شده از این ناحیه به نورون‌های ناحیه قشر پیش‌پیشانی میانی نیز می‌تواند منجر به فعالسازی هسته اکومینس شود که به دنبال آن حس سرخوشی و تکرار مصرف مواد به همراه خواهد داشت.

از دیگر نواحی که در بروز بازگشت نقش کلیدی دارد هسته بادامی یا آمیگدال است. ناحیه قاعده‌ای جانبی^{۲۸} این هسته ارتباط دوطرفه زیادی از طریق فیبرهای گلوتامتریکی با قشر پری فرونتال میانی دارد. این ناحیه یکی از مناطقی است که در بازگشت ناشی از نشانه نقش کلیدی دارد. مطالعات نشان داده‌اند که مهار این گیرنده باعث جلوگیری از بازگشت ناشی از نشانه برای کوکائین و هروئین می‌شود. از طرفی دیگر در همین راستا مطالعات گزارش داده‌اند که قطع ارتباط ناحیه قاعده‌ای جانبی آمیگدال با ناحیه پشتی قشر پری فرونتال میانی منجر به کاهش رفتار جستجوگرانه کوکائین می‌شود که در بروز این پدیده گیرنده‌های دوپامینی نوع ۱ در هسته‌ی قاعده‌ای جانبی آمیگدال نقش دارند [۳۱]. به‌طور کلی، این مطالعات نشان دادند که نواحی پری فرونتال میانی، هسته اکومینس، ناحیه تگمنوم شکمی و آمیگدال نقش کلیدی در بروز رفتارهای جستجوگرانه و بازگشت دارند. در بین مدارهایی که به آن اشاره شد مسیر قشر پری فرونتال به هسته اکومینس نقش بسیار تعیین‌کننده‌ای در بروز این پدیده دارد و مطالعات بسیاری اساساً اعتیاد را اختلال در این مدار عصبی معرفی می‌کنند، از این رو برای جلوگیری از بازگشت به سوء مصرف مواد در مطالعات انسانی می‌توان بر روی تعدیل این نواحی مغزی متمرکز شد [۳۲].

عوامل ایجادکننده بازگشت مجدد به سوء مصرف مواد

اعتیاد یک بیماری زیست-ژنتیکی و روانی-اجتماعی است. از عواملی که باعث بازگشت فرد به مواد مخدر می‌شود می‌توان به در معرض قرار گرفتن فرد با مواد، قرارگیری فرد در مکان‌ها، نشانه‌ها و موقعیت‌های مشابه مصرف مواد، استرس و اضطراب اشاره کرد [۳۳، ۳۴]. نکته قابل توجه این است که هر یک از

²⁸Basolateral Amygdala (BLA)

²⁹ NR2B

³⁰Mammalian target of rapamycin complex (*mTORC*)

³¹ *BDNF*

روی واکنش نشانه نقش دارد به طوری که آگونیست پی پار گاما باعث کاهش فشار اهرم حین تست توسط حیوان می‌شود در حالیکه آنتاگونیست پی پار گاما این عمل را معکوس می‌کند [۵۳].

نشانه‌های زیستی (بیومارکرها) بازگشت مجدد به سوء مصرف مواد

تحقیقات اخیر، حکایت از یکسری تغییرات زیست‌شناختی در فرد مصرف کننده دارد که موجب می‌شود فرد بعد از سالها ترک مجدداً به مصرف مواد روی بیاورد و عود مصرف در این فرد بروز کند [۱۰]. اگر چنین باشد آیا نشانه‌های زیستی برای پیش‌بینی یا پیش‌آگهی از عود مصرف وجود دارند؟ آیا می‌توان داروهای درمانی جدید را با هدف‌گذاری بروی این نشانه‌ها تولید کرد و توسعه داد؟

نشانه‌های زیستی ویژگی‌های بیولوژیکی شیمیایی یا فیزیکی در داخل بدن هستند که اطلاعاتی در مورد فرآیندهای طبیعی یا آسیب‌شناختی مرتبط با یک بیماری را فراهم می‌آورند [۵۴]. آن‌ها ابزارهای زیستی مهمی برای تشخیص و پیش‌بینی یک اختلال یا بیماری هستند که ممکن است فرد در آینده در معرض آن اختلال قرار گیرد.

اندازه‌گیری فاکتورهای خونی می‌تواند یکی از ساده‌ترین و در دسترس‌ترین بیومارکرها زیستی برای بازگشت به سوء مصرف مواد باشند. مطالعات در این حوزه نشان می‌دهد که بازگشت افراد به مصرف کوکائین، الکل و سیگار با افزایش میزان کورتیزول پلاسمای خون این افراد مرتبط است، به طوری که میزان غلظت پایه کورتیزول پلاسمای بزاق و ضربان قلب افراد مصرف‌کننده در روز ۲۸ ترک بالاتر از افراد سالم است. مطالعات دیگر در همین راستا بر روی افراد معتاد به الکل و روان‌گردان‌ها نشان داده‌اند که سیگنالینگ ونت بتا کاتنین^{۳۵} یک مسیر کلیدی در تعامل استرس با رفتارهای جستجوگرانه است که فعال شدن آبشار این پیام‌رسانی می‌تواند به عنوان بیومارکر در نظر گرفته شود [۵۵].

مطالعات پیش‌بالینی بر روی جوندگان نشان می‌دهد

استرس نقش بسیار مهمی در بروز پدیده بازگشت به سوء مصرف مواد دارد و به نظر می‌رسد توجه به این مسئله بر روی رویکردهای درمانی و مداخلات روان‌شناختی افرادی که عود مصرف دارند بسیار اثرگذار خواهد بود.

علاوه بر استرس یکی دیگر از عواملی در بازگشت مجدد به سوء مصرف مواد نقش تعیین‌کننده ای دارد قرارگیری در معرض نشانه‌های مصرف مواد است که فرد در گذشته حین مصرف مواد با آن‌ها روبرو بوده است. تحقیقات بالینی در این حوزه به خوبی نشان می‌دهد که با نشان دادن نشانه‌های سوء مصرف مواد به فرد نواحی مغزی که در عود نقش دارند فعال می‌شود [۴۶، ۴۷]. به‌طورمثال، در یک مطالعه بالینی که روی ۶۷۹ معتاد به الکل با استفاده از تکنیک‌های ام آر آی و توموگرافی انتشار پوزیترون^{۳۲} انجام شد نشان داده شده است که نشانه‌های مصرف الکل به این افراد باعث فعال شدن بسیار شدید نواحی پریفرونتال شکمی، سینگولیت قدامی و لیمبیک نسبت به افراد کنترل می‌شود [۴۸]. همچنین در مطالعه‌ای دیگر، که بر روی افراد معتاد به الکل که تحت درمان نالتروکسان قرار گرفته بودند نشان داد که واکنش نشانه^{۳۳} به طور معناداری منجر به کاهش فعالیت پوتامن چپ و کاهش ریسک عود در این افراد شده است [۴۹]. در همین راستا، تحقیقات بالینی بر روی افراد وابسته به اپیوئید نشان داده است که واکنش نشانه منجر به افزایش ضربان قلب و سطح کورتیزول بزاق در این افراد می‌شود [۵۰]. در مطالعه‌ای دیگر با نشان دادن تصاویر مرتبط با مصرف آمفتامین و ثبت تصاویر ام آر آی از مغز ۴۰ فرد معتاد به آمفتامین نشان داده شده است که نواحی استریاتوم، قشر سینگولیت و نواحی آهیانه-گیجگاهی مرتبط با توجه در این افراد نسبت به گروه کنترل به شدت فعال شده است [۵۱]. نتایج این مطالعات به‌طور کلی نشان می‌دهد شناسایی نواحی که با واکنش نشانه فعال می‌شوند می‌تواند با استفاده از تکنیک‌های دیگری چون نوروفیدبک تعدیل شوند تا میزان ریسک عود در افراد معتاد بعد از ترک ماده مخدر کاهش یابد [۵۲]. مطالعات حیوانی نشان می‌دهند که پی پار گاما^{۳۴} بر

³² Positron emission tomography (PET)

³³ Cue reactivity

³⁴ PPAR γ

³⁵ Wnt/ β -catenin

معناداری وجود دارد و از آنجایی که استرس نقش کلیدی در بازگشت به مواد دارد می‌تواند به عنوان یک بیومارکر پیش‌بینی‌کننده عود در نظر گرفته می‌شود [۵۵]. با توجه به مطالب فوق به نظر می‌رسد که عواملی چون فاکتورهای مولکولی، ژنتیکی و ارتباطات نواحی مغزی می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی عود مصرف در نظر گرفته شوند که البته نیازمند این هستند که تحقیقات در این حوزه توسعه بیشتری یابد تا بتوان رویکردهای درمانی را بر این مبنا مورد توجه قرار داد.

رویکردهای درمانی بازگشت مجدد به سوءمصرف مواد

علی‌رغم تحقیقات گسترده، تا به امروز داروئی که به‌طور قطعی بتواند در درمان اعتیاد موثر باشد معرفی نشده است. با این حال سالهاست محققان با استفاده از رویکردهای درمانی متفاوتی از جمله روش‌های فارماکوشیمیایی، الکتریکی و طب سنتی در تلاش برای درمان اعتیاد هستند که در ادامه به یافته‌های هر یک از این روش‌ها اشاره‌ای مختصر خواهیم داشت.

روش‌های درمانی فارماکوشیمیایی

در سال‌های اخیر چندین دارو در مدل‌های آزمایشگاهی معرفی شده است که اثرات نسبتاً مشابهی بر روی انسان داشته‌اند و توانسته‌اند ولع ناشی از استرس و دارو را بهبود دهند. ان - استیل سیستین^{۳۹} یکی از داروهای است که منجر به کاهش بازگشت ناشی از آغازگر و نشانه‌های مجزا^{۴۰} در رت‌های وابسته به کوکائین می‌شود [۵۸، ۵۹]. در این راستا لارو^{۴۱} و همکارانش در سال ۲۰۰۷ گزارش دادند که ان - استیل سیستین در افراد معتاد به کوکائین باعث کاهش نسبی تمایل به مصرف می‌شود اما هیچ اثری روی بازگشت ناشی از نشانه‌های مصرف کوکائین ندارد [۶۰]. در مطالعه‌ی دیگری در سال ۲۰۱۱ گزارش شد که در افراد معتاد به کوکائین که به مدت چهار روز تحت درمان

که فاکتور نروتروفیک مشتق شده از مغز در رفتارهای جستجوگرانه مواد به ویژه کوکائین نقش اساسی دارد به‌طوری که غلظت زیاد این ماده و مسیرهای پیام‌رسانی آن در هسته اکومینس در ایجاد بازگشت نقش دارند و مهار فاکتور نروتروفیک مشتق شده از مغز خود تجویزی کوکائین و رفتارهایی که منجر به بازگشت می‌شوند را کاهش می‌دهد. مطالعات نشان می‌دهد که سطح محیطی این فاکتور به‌طور معناداری در مراحل اولیه ترک معتادان کوکائین افزایش یافته است. همچنین مطالعات بالینی در این راستا نشان داده‌اند که غلظت صبحگاهی فاکتور نروتروفیک مشتق شده از مغز در سرم افراد معتاد به کوکائین در طول ترک به‌طور معناداری بالاتر است که پیشگویی‌کننده زمان کوتاهتر بازگشت به مصرف است [۵۴].

از آزمایشات تصویربرداری نیز می‌توان به‌عنوان بیومارکر عود استفاده کرد [۵۶]. مطالعات تصویربرداری با استفاده از اف ام آر آی^{۳۶} تغییر در ارتباط نواحی مغزی درگیر در بازگشت از جمله آمیگدال با سایر نواحی مغز را نشان می‌دهد. مطالعات در این راستا نشان داده‌اند که ولع مصرف الکل، با فعالیت پایه سیستم سمپاتیک و محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال در ارتباط است و کم‌فعالی ناحیه شکمی پری فرونتال میانی بعد از قراردادن افراد در معرض استرس، با ولع ارتباط معناداری دارد که می‌تواند تعیین‌کننده زمان بروز بازگشت باشد. همچنین مطالعات بر روی ۴۶ فرد مصرف‌کننده الکل با عودهای مکرر نشان می‌دهد که نواحی قشر اوربیتولترال جانبی، پری فرونتال میانی سمت راست و سینگولیت قدامی به‌طور قابل توجهی نسبت به افراد سالم دچار آتروفی شده است [۵۷].

نکته‌ای که در این میان قابل ذکر است این است که بتوان با توجه به شرایط جمعیتی هر کشور نشانگرهای زیستی بازگشت به سوء مصرف ماده مخدر مصرفی را شناسایی کرد. به‌طور مثال، در آمریکای لاتین، بین پلی‌مورفیسم تکنوکئوتیدی^{۳۷} ژن خانواده فاکتور آزادکننده کورتیکوتروپین^{۳۸} و میزان استرس ارتباط

³⁹ N- Acetyl Cysteine (NAC)

⁴⁰ Discrete cue

⁴¹ LaRowe

³⁶ fMRI

³⁷ Single nucleotide polymorphism (SNPs)

³⁸ Corticotropin-Releasing Factor (CRF)

ان - استیل سیستئین قرار گرفته بودند، میزان ولع ناشی از نشانه در این افراد کاهش یافته است اگرچه به دلیل تعداد افراد کم شرکت‌کننده در این مطالعه نمی‌توان نتیجه‌گیری قاطعی درباره اثرات این دارو کرد [۵۹].

در چندین مطالعه اثر آگونست گیرنده آلفا ۲ از جمله کلونیدین، لوفکسیدین و گوانبنز^{۴۲} مورد مطالعه قرار گرفته است. نتایج این مطالعات بر روی موش صحرایی نشان می‌دهد که این داروها به طور بسیار قوی در بازگشت ناشی از استرس موادی چون هروئین، کوکائین، الکل و نیکوتین اثرگذار هستند [۶۱]. همچنین، نتایج مطالعات انسانی نشان می‌دهد که مصرف روزانه ۲/۴ میلی‌گرم لوفکسیدین منجر به کاهش ولع ناشی از استرس و نشانه، کاهش میزان عصبانیت، کاهش ضربان قلب و کاهش میزان بازگشت در افراد معتاد به اپیات می‌شود [۶۱]. در مطالعه‌ی دیگر نشان داده شده است که کلونیدین با دوز پایین به طور معناداری در کاهش ولع ناشی از استرس نقش دارد و فقط در دوزهای بالا منجر به کاهش ولع ناشی از نشانه می‌شود. با این حال اثر داروهای آلفا ۲ آگونست اثرات ضد و نقیضی را در درمان ولع مصرف و بازگشت ناشی از استرس در مطالعات انسانی نشان می‌دهد [۶۲].

در سال ۲۰۱۱، نشان داده شد که پرازوسین^{۴۳} به عنوان آنتاگونیست گیرنده آلفا ۱ در بازگشت ناشی از استرس در حیوانات وابسته به الکل نقش دارد. مطالعات انسانی در همین راستا نشان دادند که پرازوسین در کاهش ولع ناشی از استرس نقش دارد اما اثری روی بازگشت ناشی از نشانه ندارد [۵۹].

مطالعات اخیر نشان می‌دهند که سیستم کانابینوئیدی در درمان بازگشت به سوء مصرف مواد ناشی از اختلالات استرس و اضطراب نقش دارد. این مطالعات نشان داده‌اند که سیستم کانابینوئیدی اثرات استرس بر روی ایجاد بازگشت به مصرف کوکائین، الکل و سایر مواد مخدر را مازوله می‌کنند. این سیستم از طریق گیرنده‌های کانابینوئیدی نوع ۱ و ۲^{۴۴} در بروز اضطراب و رفتارهای جستجوگرانه ناشی از استرس نقش دارند. مطالعات

حیوانی در همین راستا نشان داده‌اند که کانابیدول^{۴۵} منجر به کاهش بیان ترجیح مکان شرطی شده بعد از ۱۴ روز محرومیت شده است. در این مطالعه نشان داده شده است در گروهی که القای بازگشت با تک دوزی از مرفین و استرس رخ داده، کانابیدول توانسته باعث اختلال در فرایند ترجیح مکان شرطی شده، بعد از دوره خاموشی شود و این اثر با تزریق نالتروکسان کاهش یافته است. نتایج دیگری نشان می‌دهند که کانابیدول می‌تواند در کاهش بازگشت ناشی از استرس در ترجیح مکان شرطی شده کوکائین نیز نقش داشته باشد [۶۳]. همچنین مطالعات پیش بالینی حاکی از اثر بخشی و درمان انواعی از اعتیادهای دارویی با استفاده از سیستم اپیوئیدی است که با استفاده از آگونست گیرنده مو (مثل متادون یا بوپرنورفین) و آنتاگونیست آن (مثل نالتروکسان) می‌تواند مانع عود دیگر مواد شود، اگر چه تحقیقات در این زمینه همچنان ادامه دارد [۶۴-۶۶]. ویگابترین^{۴۶} یک داروی گابارژیک برای درمان صرع می‌باشد و تجربیات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که افزایش ناگهانی دوپامین ناشی از مصرف کوکائین و سایر محرک‌ها را کاهش می‌دهد. آزمایشات بالینی این دارو نتایج امیدوار کننده‌ای را نشان می‌دهند که ممکن است برای درمان عود سودمند باشد [۱۲]. جدول ۱ داروهایی را که در جلوگیری از بروز فرایند بازگشت نقش دارند و در تحقیقات بالینی مورد استفاده قرار گرفته است به تفکیک نوع اعتیاد و مکانسیم‌های اثر بخشی معرفی می‌کند [۳۲].

درمان‌های آینده فارماکوشیمیایی ممکن است شامل استفاده از آنتی‌بادی‌ها برای غیرفعال کردن اثرات مواد مخدر مورد سوء مصرف موجود در جریان خون، قبل از رسیدن به مغز باشد. مطالعات اخیر در حال بررسی ساخت آنتی‌بادی‌های صناعی است که باعث کاتالیز واکنش‌های آنزیمی به هنگام اتصال به مولکول‌های کوکائین، متامفتامین یا دیگر مواد مخدر سوء مصرف می‌شوند. پژوهش‌ها برای توسعه این رویکرد درمانی در مراحل ابتدایی قرار داد [۱۲].

⁴² Clonidine, Lofexidine, Guanbenz

⁴³ Prazosin

⁴⁴ CB1-CB2

⁴⁵ Cannabidiol (CBD)

⁴⁶ Vigabatrin

جدول ۱- داروهای درمان اعتیاد با اثر بروی فرآیند بازگشت

نوع اعتیاد	مکانیسم اثر دارو	نوع اثر دارو	نام دارو
کوکائین	اثر بروی گیرنده های آمپا گلوتاماتی	مهارگر بازگشت	تالامپنل، تزامپنل* دی- سایکلوسرین** سفتریاکسون***
کوکائین- هروئین	اثر بروی گیرنده های ان ام دی ای گلوتاماتی	مهارگر بازگشت، تسهیل خاموشی	دی- سایکلوسرین**
نیکوتین، کوکائین، هروئین	اثر بر روی ترانسپورتر گلوتاماتی####	مهارگر بازگشت	سفتریاکسون***
الکل، مرفین، کوکائین	اثر بروی گیرنده های ان ام دی ای گلوتاماتی	تعدیل کننده	اکامپروستات، مودافینیل#
کوکائین	اثر بروی گیرنده های ان ام دی ای گلوتاماتی	مهارگر بازگشت	فنوبام###

*Talampanel, Tezampanel; **d-Cycloserine; ***Ceftriaxone; #Acamprosate, Modafinil; ###Fenobam; ####GLT1

روش‌های درمانی الکتریکی

یکی از روش‌های درمانی که اخیراً در درمان اعتیاد مورد توجه قرار گرفته استفاده از روش‌های تحریک الکتریکی مغزی است، که با تعدیل فعالیت نورونی درگیر در ایجاد این پدیده باعث جلوگیری از رفتارهای جستجوگرانه برای مصرف مجدد مواد می‌شود. در این میان دو روش درمانی تحریک عمقی مغز^{۴۷} و تحریک مغناطیسی مکرر مغزی^{۴۸} در سال‌های اخیر مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند [۱].

مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که تحریک عمقی مغز با فرکانس بالا به هسته اکومبیس منجر به کاهش بازگشت کوکائین شده است. در همین راستا، مطالعات بالینی نشان می‌دهد که تحریک عمقی مغز دو طرفه به هسته اکومبیس باعث القا بازگشت افراد معتاد به الکل و هروئین می‌شود. اگر چه مکانیسم‌های عمل این روش درمانی هنوز ناشناخته است اما نتایج مطالعات در این زمینه نشان از پتانسیل درمانی تحریک عمقی مغز در جلوگیری از بازگشت به سوء مصرف مواد دارد.

روش درمانی دیگر تحریک مغناطیسی مکرر مغزی می‌باشد که یک روش الکتریکی غیرتهاجمی است که به طور موضعی باعث تغییر جریان خون، تحریک‌پذیری نورونی و آزادسازی نوروترانسمیترها می‌شود [۶۷]. اغلب مطالعات در این حوزه بر روی فرکانس‌های بالا و در ناحیه پستی جانبی قشر پیش پیشانی انجام شده است که نتایج ضد و نقیضی را نشان می‌دهند اما نتایج مطالعات بالینی با استفاده از این تکنیک در ناحیه پستی جانبی

⁴⁷ Deep Brain Stimulation (DBS)

⁴⁸ repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)

قشر پری فرونتال نشان از کاهش ولع مصرف کوکائین در مقایسه با افراد کنترل دارد. از طرفی دیگر مطالعات نشان می‌دهد که استرس باعث کاهش ارتباط عمکردی نواحی قشر پریفرونتال می‌شود [۶۸] که این عامل می‌تواند روی عملکردهای شناختی فرد معتاد اثر تعیین‌کننده‌ای داشته باشد.

به‌طور کلی مطالعات در حوزه درمان عود مصرف با استفاده از تکنیک‌های جدید تصویربرداری مغز از جمله تحریک مغناطیسی مکرر مغزی نتایج امیدوارکننده‌ای را نشان می‌دهد که برای کم شدن فاصله نتایج بعضاً ضد و نقیض، نیازمند تحقیقات بیشتری در این حوزه است.

روش درمانی طب سنتی

یکی دیگر از روش‌های درمانی که اخیراً برای درمان انواعی از بیماری‌ها از جمله اعتیاد به علت عوارض جانبی کمتر و اثربخشی کارآمدتر مورد توجه قرار گرفته، استفاده از رویکرد طب سنتی است. سازمان بهداشت جهانی از مدت‌ها قبل با توجه به اقبال مردم به طب سنتی و تحقق شعار خود یعنی بهداشت برای همه به توسعه طب سنتی اهمیت ویژه‌ای داده است. این سازمان در در سندی که تحت عنوان "راهبردهای طب سنتی ۲۰۲۳-۲۰۱۴" منتشر کرده است طب سنتی را این‌گونه معرفی می‌کند: طب سنتی مجموعه‌ای از دانش، مهارت و شیوه‌های مبتنی بر نظریه‌ها، باورها و تجارب بومی در فرهنگ‌های مختلف است که چه قابل توضیح باشد و چه نباشد، به منظور حفظ سلامتی و همچنین در پیشگیری، تشخیص، بهبود و یا درمان بیماری‌های جسمی و روانی بکار گرفته می‌شود [۴۵]. مبانی درمان‌های طب سنتی شامل دارو

به اهداف بلندمدت و کنترل رفتاری در بهبودی اولیه بسیار دشوار است [۷۱، ۱۲].

باتوجه به روش درمانی مطرح شده، شاید موفق‌ترین راهبرد درمانی در جلوگیری از بازگشت مجدد به سوء مصرف مواد استفاده ترکیبی از این درمان در کنار درمان‌های فارماکوشیمیایی، الکتریکی و طب سنتی باشد که مطابق با ویژگی‌های ژنتیکی و فیزیولوژیکی هر فرد^{۵۱} می‌تواند به درمان موفقیت‌آمیز برای جلوگیری از عود بیانجامد.

چشم‌انداز آینده تحقیقات در حوزه بازگشت مجدد به سوء مصرف مواد

نزدیک به نیم قرن از معرفی مدل آزمایشگاهی بازگشت برای شناخت عود می‌گذرد، اما هنوز یک سوال کلیدی در تفسیر داده‌های پیش بالینی وجود دارد و آن این است که آیا داده‌های مدل بازگشت حیوانی می‌تواند قابل تعمیم به شناخت ماهیت عود در انسان باشد؟ برای پاسخ به این سوال مدل‌های حیوانی را حداقل از سه روش می‌توان مورد اعتبارسنجی قرار داد. اول، بررسی تفاوت‌ها و تشابهات شرایط آزمایش در مدل بازگشت حیوانی و انسانی. دوم، مقایسه نتایج بدست آمده از یافته‌های حیوانی و انسانی و سوم، بررسی گزارش‌های بالینی از مصرف کنندگانی که عود دارند [۴۸، ۵].

هرگونه مقایسه بین شرایط آزمایش انسان و حیوان از بسیاری جهات سخت و پیچیده به نظر می‌رسد، به طور مثال اینکه چقدر یک فرد مصرف‌کننده از تاریخچه و تجربیات خود، از میزان دوز مصرفی ماده مخدر یا مدت زمان مصرف در اختیار آزمایشگر بگذارد. همچنین در شرایط آزمایشگاهی حیوان دسترسی آزاد به مصرف مواد دارد و عواقب منفی مصرف مواد وجود ندارد، یعنی به این صورت است که حیوانات تحت یک دوره خاموشی از دسترسی به مواد منع می‌شوند، اما در انسان به ندرت این گونه است افراد عموماً به دلایلی از جمله مجازات زندان، عدم دسترسی به ماده مورد استفاده و یا دسترسی به مواد جایگزین غیر از ماده‌ای که مصرف می‌کردند رفتارهای جستجوگرانه سوء مصرف مواد را از خود بروز

درمانی با استفاده از داروهای گیاهی، اجزای حیوانی و معدنی به همراه روان درمانی می‌باشد. در طب قدیم ایران طبیب مشهور ایرانی به نام عمادالدین محمود بن مسعود شیرازی با استفاده از یکسری ترکیبات گیاهی موفق به ترک افراد معتاد به تریاک شده بود، با این حال مکانیسم اثر بخشی و درمانی گیاهان مورد استفاده این پزشک ایرانی در ترک اعتیاد هنوز مورد مطالعه جامع قرار نگرفته است. برای اولین بار در ایران موسوی زاده و همکاران با استفاده از این رویکرد درمانی میزان بازگشت را در افراد معتاد به اپیات مورد مطالعه قرار دادند [۶۹]. در این مطالعه از یک ترکیب دارویی گیاهی به نام حب‌الشفای^{۴۹} استفاده شده است که توسط عمادالدین محمود شیرازی تجویز می‌شد [۷۰]. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که حب‌الشفای میزان استرس، اضطراب، لغزش و عود این افراد را به طور معناداری نسبت به گروه کنترل کاهش داده است. مکانیسم اثر بخشی داروی حب‌الشفای هنوز مشخص نیست اما به نظر می‌رسد که این ترکیب با داشتن ماده آنتی‌کولینرژیک، می‌تواند باعث بروز چنین اثراتی شود. تحقیقات درباره مکانیسم‌های اثربخشی این دارو در مراحل آغازین قرار دارد.

روش‌های درمانی شناختی رفتاری

درمان شناختی-رفتاری^{۵۰} یکی از روش‌های درمانی است که در آن روان درمانگر به فرد معتاد آموزش می‌دهد که چگونه افکار و احساسات خود را در شرایطی که ممکن است به مصرف مجدد مواد و عود روی آورد کنترل نماید. آموزش کنترل رفتاری به این افراد بسیار دشوار است. امروزه درمان‌های تجربی عبارتند از: آموزش رفتاری برای مسدودکردن ارتباط آموخته‌شده بین نشانه‌های مواد مخدر، ولع مصرف مواد مخدر و پاداش مواد مخدر که به عنوان خاموش‌سازی شناخته می‌شود. این نوع آموزش خاموش‌سازی در حیوانات آزمایشگاهی منجر به افزایش کنترل هسته اکومبش توسط قشر فرونتال و در نتیجه افزایش کنترل رفتار جستجوگرانه مواد می‌شود. با این حال، در بسیاری از افراد صبر و تعهد

⁴⁹ Hab-o shefa

⁵⁰ Cognitive behavioral therapy (CBT)

⁵¹ Personalize medicine

درمان اعتیاد، در این مقاله مروری به طور مختصر از جنبه‌های مختلف از جمله معرفی مدل‌های حیوانی، مکانیسم‌های نورواناتومی، سلولی-مولکولی، عوامل موثر ایجادکننده، معرفی بیومارکرها و رویکردهای درمانی شیمیایی، الکتریکی، طب سنتی، این پدیده را با نگاه مکانیسمی و زیست‌شناختی مورد بررسی قرار دادیم. اگر چه تعمیم نتایج حاصل از مدل‌های آزمایشگاهی از جهاتی با نتایج بالینی چالش اصلی در این حوزه تحقیقاتی می‌باشد اما نتایج تحقیقات بالینی از بسیاری جهات از اعتبار مدل‌های حیوانی بازگشت به سوء مصرف مواد حمایت می‌کنند. شکل ۳ این موضوع را به محققان در حوزه اعتیاد خاطر نشان می‌کند که مطالعات پیش بالینی در هر سطحی از تحقیقات که انجام می‌شوند به گونه‌ای باید طراحی شوند که تا حد امکان به خوبی قابل تعمیم به شرایط بالینی باشند تا بتوان به لحاظ کاربردی از این مطالعات با اطمینان بالاتری در حوزه درمان اعتیاد در انسان گام برداشت.

سپاسگزاری

این مقاله با حمایت مالی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس صورت پذیرفته است. بدین وسیله مجریان از حمایت مرکز فوق کمال تشکر را ابراز می‌دارند.

ملاحظات مالی

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه تربیت مدرس صورت پذیرفته است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

م ت: طراحی، انجام مطالعه، نگارش مقاله؛ ن پ، ح ع، س س: طراحی، نظارت و ویرایش مقاله؛ م ن، مشاوره و راهنمایی.

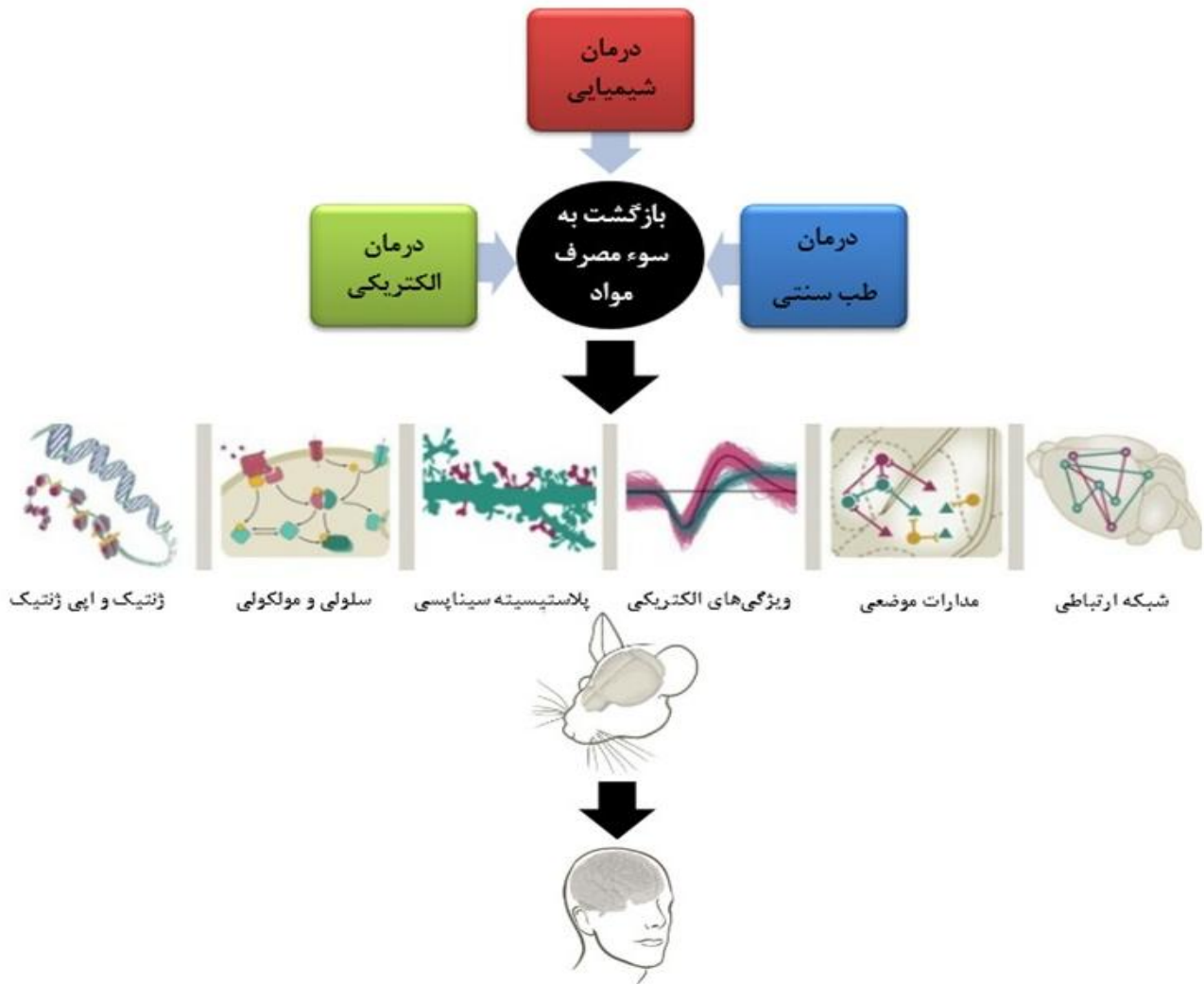
می‌دهند و به دلیل عواقب منفی اجتماعی ناشی از مصرف مواد مخدر مثلاً ازدست‌دادن شغل یا عدم پذیرش اجتماعی یا مجازات مجبورند از مصرف مواد خودداری کنند [۷۲].

یکی دیگر از تفاوت‌ها، روش اندازه‌گیری بازگشت در حیوان و انسان است به طوری که در مطالعات حیوانی آنچه در طول آزمایش ارزیابی می‌شود قدرت پاسخ در حضور نشانه‌های مربوط به مواد است و این آن چیزی است که در ترجیح مکان شرطی شده یا در خود تجویزی اندازه‌گیری می‌شود یعنی مدت زمان حضور حیوان در نشانه‌های جفت شده به مواد یا میزان فشار دادن اهرم، به عبارت دیگر جستجوی نشانه‌های مرتبط با مصرف مواد بیشتر از، از سرگیری مصرف مواد مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

اگرچه با ذکر دلایل فوق می‌توان به محدودیت‌های بررسی بازگشت به سوء مصرف مواد در مطالعات پیش بالینی و تفاوت‌های اساسی آن با مطالعات بالینی پی برد، با این حال بررسی میزان تطابق نتایج مطالعات پیش بالینی و بالینی، اعتبار مدل‌های حیوانی را به خوبی نشان می‌دهد. برای مثال، مطالعات بالینی نشان داده‌اند که افرادی که تحت درمان با نالتروکسان قرار گرفته‌اند احتمال کمتری برای بازگشت به مصرف مجدد الکل دارند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که سیستم اپیوئیدی در ولع ناشی از الکل یا ولع ناشی از نشانه‌های مصرف الکل نقش دارد و منجر به بازگشت به مصرف الکل می‌شود که این نتایج مطابق با یافته‌های حیوانی است که نشان داده‌اند نالتروکسان منجر به کاهش بازگشت الکل یا بازگشت ناشی از نشانه در موش‌های صحرایی می‌شود [۷۲].

نتیجه‌گیری

با توجه به اهمیت مسئله بازگشت به سوء مصرف مواد در



شکل ۳- تعمیم نتایج مطالعات حیوانی به مطالعات بالینی در حوزه بازگشت به سوء مصرف مواد. ارزیابی روش‌های درمانی مختلف در مطالعات پیش بالینی در هر سطحی از تحقیقات از جمله ژنتیک و اپی ژنتیک، سلولی و مولکولی، پلاستیسیته سیناپسی، ویژگی‌های الکتریکی، مدارات موضعی و شبکه ارتباطی به گونه‌ای باید طراحی شوند که قابل تعمیم به شرایط بالینی باشند.

فهرست منابع

- [1] Torregrossa M, Neural Mechanisms of Addiction. 1st ed. United Kingdom: Academic Press, 2018: 103–122.
- [2] Stretch R, Gerber GJ, Wood SM, Factors affecting behavior maintained by response-contingent intravenous infusions of amphetamine in squirrel monkeys. *Can J Physiol Pharmacol* 6 (1971) 581–589.
- [3] Davis WM, Smith SG, Role of conditioned reinforcers in the initiation, maintenance and extinction of drug-seeking behavior. *Pavlov J Biol Sci* (1976), 222–236.
- [4] De Wit H, Stewart J, Reinstatement of cocaine-reinforced responding in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2 (1981) 134–143.
- [5] Shaham Y, Shalev U, Lu L, De Wit H, Stewart J, The reinstatement model of drug relapse: history, methodology and major findings. *Psychopharmacology (Berl)* 1–2 (2003) 3–20.
- [6] Stephen Waxman HF, Stein Donald G, Swaab D, Progress in Brain Research. 1st ed. United Kingdom: Elsevier, 2016: 25–52.
- [7] Van Den Oever MC, Spijker S, Smit AB, De Vries TJ, Prefrontal cortex plasticity mechanisms in drug seeking and relapse. *Neurosci Biobehav Rev* 2 (2010) 276–284.
- [8] Koob GF, Arends MA, Moal ML, Drugs, Addiction, and the Brain. 1st ed. Oxford: Elsevier, 2015: 133–332.
- [9] Martin-Fardon R, Weiss, Modeling relapse in animals. *Curr Top Behav Neurosci* 13 (2013) 403–432.
- [10] Marchant NJ, Li X, Shaham Y, Recent

- developments in animal models of drug relapse. *Curr Opin Neurobiol* 4 (2013) 675–683.
- [11] Gardner EL, Addiction and brain reward and anti-reward pathways. *Adv Psychosom Med* 30 (2011) 22–60.
- [12] Stoehr JD, The neurobiology of addiction. 1st ed. United States of America: Chelsea House, 2006: 1–99.
- [13] Müller CP, Homberg JR, The role of serotonin in drug use and addiction. *Behav Brain Res* 277 (2015) 146–192.
- [14] Land MA, Ramesh D, Miller AL, Pyles RB, Cunningham KA, Moeller FG, Anastasio NC, Methylation Patterns of the HTR2A Associate With Relapse-Related Behaviors in Cocaine-Dependent Participants. *Front Psychiatry* 6 (2020) 1–12.
- [15] Sofuoglu M, Sewell RA, Norepinephrine and stimulant addiction. *Addict Biol* 2 (2009) 119–129.
- [16] Johnson BA, Addiction Medicine. 1st ed. New York: Springer-Verlag, 2011: 1–1663.
- [17] Tyacke RJ, Lingford-Hughes A, Reed LJ, Nutt DJ, GABA B receptors in addiction and its treatment. *Adv Pharmacol* 3 (2010) 373–396.
- [18] Azevedo CA, Mammis A, Neuromodulation Therapies for Alcohol Addiction: A Literature Review. *Neuromodulation* 2 (2018) 144–148.
- [19] Sun W, Xue YQ, Huang ZF, Steketee JD, Regulation of cocaine-reinstated drug-seeking behavior by κ -opioid receptors in the ventral tegmental area of rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2 (2010) 179–188.
- [20] Dong XY, Taylor JR, Wolf ME, and Shaham XY, Circuit and Synaptic Plasticity Mechanisms of Drug Relapse. *J Neurosci* 45 (2017) 10867–10876.
- [21] Warner-Schmidt JL, Schmidt EF, Marshall JJ, Rubin AJ, Arango-Lievano M, Kaplitt MG, Ibañez-Tallon I, Heintz N, Greengard P, Cholinergic interneurons in the nucleus accumbens regulate depression-like behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 28 (2012) 11360–11365.
- [22] Ahmadi-Soleimani SM, Azizi H, Gompf HS, Semnani S, Role of orexin type-1 receptors in paraventricular modulation of opioid withdrawal and tolerance: a site specific focus. *Neuropharmacology* 126 (2017) 25–37.
- [23] Kaeidi A, Azizi H, Javan M, Soleimani SMA, Fathollahi Y, Semnani S, Direct facilitatory role of paraventricular neurons in opiate withdrawal-induced hyperactivity of rat locus coeruleus neurons: an in vitro study. *PLoS One* 7 (2015) e0134873.
- [24] Zarrabian S, Riahi E, Karimi S, Razavi Y, Haghparast A, The potential role of the orexin reward system in future treatments for opioid drug abuse. *Brain Res* 11 (2018) 146028.
- [25] Matzeu A, Martin-Fardon R, Drug seeking and relapse: new evidence of a role for orexin and dynorphin co-transmission in the paraventricular nucleus of the thalamus. *Front Neurol* 9 (2018) 720.
- [26] Qi K, Wei C, Li Y, Sui N, Orexin receptors within the nucleus accumbens shell mediate the stress but not drug priming-induced reinstatement of morphine conditioned place preference. *Front Behav Neurosci* 7 (2013) 144.
- [27] Nilaweera KN, Barrett P, Mercer JG, Morgan PJ, Precursor-protein convertase 1 gene expression in the mouse hypothalamus: differential regulation by ob gene mutation, energy deficit and administration of leptin, and coexpression with prepro-orexin. *Neuroscience* 3 (2003) 713–720.
- [28] Moorman DE, James MH, Mcglinchey EM, Aston-jones G, Differential roles of medial prefrontal subregions in the regulation of drug seeking. *Brain Res* 1628 (2015) 130–146.
- [29] Peters J, LaLumiere RT, Kalivas PW, Infralimbic prefrontal cortex is responsible for inhibiting cocaine seeking in extinguished rats. *J Neurosci* 23 (2008) 6046–6053.
- [30] Meinhardt MW, Hansson AC, Perreau-Lenz S, Bauder-Wenz C, Stählin O, Heilig M, Harper C, Drescher KU, Spanagel R, Sommer WH, Rescue of infralimbic mGluR2 deficit restores control over drug-seeking behavior in alcohol dependence. *J Neurosci* 7 (2013) 2794–2806.
- [31] Fuchs RA, Eaddy JL, Su ZZ, Bell GH, Interactions of the basolateral amygdala with the dorsal hippocampus and dorsomedial prefrontal cortex regulate drug context-induced reinstatement of cocaine-seeking in rats. *Eur J Neurosci* 2 (2007) 487–498.
- [32] Kalivas PW, Volkow ND, New medications for drug addiction hiding in glutamatergic neuroplasticity. *Mol Psychiatry* 10 (2011) 974–986.
- [33] Wemm SE, Sinha R, Neurobiology of Stress Drug-induced stress responses and addiction risk and relapse. *Neurobiol Stress* 12 (2018) 100148.
- [34] Sinha R, How does stress increase risk of drug abuse and relapse?. *Psychopharmacology (Berl)* 4 (2001) 343–359.
- [35] Reiner DJ, Fredriksson I, Lofaro OM, Relapse to opioid seeking in rat models: behavior, pharmacology and circuits. *Neuropsychopharmacology* 8 (2018) 1–13.
- [36] Mantsch JR, Baker DA., Funk D, Lê AD, Shaham Y, Stress-induced reinstatement of drug seeking: 20 years of progress. *Neuropsychopharmacology* 1 (2016), 335–356.
- [37] Shalev U, Highfield D, Yap J, Shaham Y, Stress and relapse to drug seeking in rats: studies on the generality of the effect. *Psychopharmacology (Berl)* 3 (2000) 337–346.
- [38] Shalev U, Erb S, Shaham Y, Role of CRF and other neuropeptides in stress-induced reinstatement of drug seeking. *Brain Res* 1314 (2010) 15–28.
- [39] Pool Eva R, David S, Vulnerability to relapse under stress: Insights from affective neuroscience. *Swiss Med Wkly* 47–48 (2019), 1–12.
- [40] Weiss F, Ciccocioppo R, Parsons LH, Katner S, Liu X, Zorrilla EP, Valdez GR, Ben-Shahar O, Angeletti S, Richter RR, “Compulsive drug-seeking behavior and relapse: Neuroadaptation, stress, and conditioning factors. *Ann N Y Acad Sci* 937 (2001) 1–26.
- [41] Bavelly CC, Fetcho RN, Burgdorf CE, Walsh AP,

- Fischer DK, Hall BS, Sayles NM, Contoreggi NH, Hackett JE, Antigua SA, Babij R, Marco García NVD, Kash TL, Milner TA, Liston C, Rajadhyaksha AM, Cocaine- and stress-primed reinstatement of drug-associated memories elicit differential behavioral and frontostriatal circuit activity patterns via recruitment of L-type Ca²⁺ channels. *Mol Psychiatry* 25 (2020) 2373–2391.
- [42] Moench KM, Wellman CL, Neuroscience Letters Stress-induced alterations in prefrontal dendritic spines: Implications for post-traumatic stress disorder. *Neurosci Lett* 601 (2015) 41–45.
- [43] Ghitza UE, Zhai H, Wu P, Airavaara M, Shaham Y, Lu L, Neuroscience and Biobehavioral Reviews Role of BDNF and GDNF in drug reward and relapse: A review. *Neurosci Biobehav Rev* 2 (2010) 157–171.
- [44] Capriles N, Rodaros D, Sorge RE, Stewart J, A role for the prefrontal cortex in stress- and cocaine-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1–2 (2003) 66–74.
- [45] Hutchinson MR, Watkins L R, Why is neuroimmunopharmacology crucial for the future of addiction research?. *Neuropharmacology* 76 (2014) 218–227.
- [46] Witteman J, Post H, Tarvainen M, Bruijn A, Fernandes Perna EDS, Ramaekers JG, Wiers J RW, Cue reactivity and its relation to craving and relapse in alcohol dependence: A combined laboratory and field study. *Psychopharmacology (Berl)* 20 (2015) 3685–3696.
- [47] Ooteman W, Koeter MWJ, Vserheul R, Schippers GM, Brink WV, Measuring craving: An attempt to connect subjective craving with cue reactivity Alcohol. *Clin Exp Res* 1 (2006) 57–69.
- [48] Schacht JP, Anton RF, Myrick H, Functional neuroimaging studies of alcohol cue reactivity: A quantitative meta-analysis and systematic review. *Addict Biol* 1 (2013) 121–133.
- [49] Bach P, Weil G, Pompili E, Hoffmann S, Hermann D, Vollstädt-Klein S, Mann K, Perez-Ramirez U, Moratal D, Canals S, Dursun SM, Greenshaw AJ, Kirsch P, Kiefer F, Sommer WH, Incubation of neural alcohol cue reactivity after withdrawal and its blockade by naltrexone. *Addict Biol* 1 (2020) 1–11.
- [50] Back SE, Gros DF, McCauley JL, Flanagan JC, Cox E, Barth KS, Brady KT, Laboratory-induced cue reactivity among individuals with prescription opioid dependence. *Addict Behav* 8 (2014) 1217–1223.
- [51] Guterstam J, Jayaram-Lindström N, Berrebi J, Petrovic P, Ingvar M, Fransson P, Franck J. Cue reactivity and opioid blockade in amphetamine dependence: A randomized, controlled fMRI study. *Drug Alcohol Depend* 2 (2018) 91–97.
- [52] Weiss F, Aslan A, Zhang J, Fungisai Gerchen M, Kiefer F, Kirsch P, Using mind control to modify cue-reactivity in AUD: The impact of mindfulness-based relapse prevention on real-time fMRI neurofeedback to modify cue-reactivity in alcohol use disorder: A randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 1 (2020) 1–11.
- [53] Miller WR, Fox RG, Stutz SJ, Lane SD, Denner L, Cunningham KA, Dineley KT, PPAR γ agonism attenuates cocaine cue reactivity. *Addict Biol* 1 (2018) 55–68.
- [54] Sinha R, New findings on biological factors predicting addiction relapse vulnerability. *Curr Psychiatry Rep* 5 (2011) 398.
- [55] Milivojevic V, Sinha R, Central and peripheral biomarkers of stress response for addiction risk and relapse vulnerability. *Trends Mol Med* 2 (2018) 173–186.
- [56] Garrison KA, Potenza MN, Neuroimaging and Biomarkers in Addiction Treatment. *Curr Psychiatry Rep* 12 (2014) 513.
- [57] Guo L, Zhou H, Wang R, Xu J, Zhou W, Zhang F, Tang S, Liu H, Jiang J, DBS of nucleus accumbens on heroin seeking behaviors in self-administering rats. *Drug Alcohol Depend* 1–2 (2013) 70–81.
- [58] Echevarria MAN, Reis TA, Capatti GR, Soares VS, Silveira DX, Fidalgo TM, N-acetylcysteine for treating cocaine addiction— A systematic review. *Psychiatry Res* 11 (2016) 197–203.
- [59] Bossert GM, Marchant NJ, Calu DJ, Shaham Y, The reinstatement model of drug relapse: recent neurobiological findings, emerging research topics, and translational research. *Psychopharmacology (Berl)* 3 (2013) 453–476.
- [60] LaRowe SD, Myrick H, Hedden S, Mardikian P, Saladin M, McRae A, Brady K, Kalivas PW, Malcolm R, Is cocaine desire re-reduced by N-acetylcysteine?. *Am J Psychiatry* 7 (2007) 1115–1117.
- [61] Sinha R, Shaham Y, Heilig M, Translational and reverse translational research on the role of stress in drug craving and relapse. *Psychopharmacology (Berl)* 1 (2011) 69–82.
- [62] Torres-Berrio A, Cuesta S, Lopez-Guzman S, Nava-Mesa MO, Interaction between stress and addiction: Contributions from Latin-American neuroscience. *Front Psychol* 9 (2018) 2639.
- [63] De Carvalho CR, Takahashi RN, Cannabidiol disrupts the reconsolidation of contextual drug-associated memories in Wistar rats. *Addict Biol* 3 (2017) 742–751.
- [64] Rodríguez-Arias M, Aguilar MA., Manzanedo C, Miñarro J, Preclinical evidence of new opioid modulators for the treatment of addiction. *Expert Opin Investig Drugs* 8 (2010) 977–994.
- [65] Herridge P, Gold MS, Pharmacological adjuncts in the treatment of opioid and cocaine addicts. *J Psychoactive Drugs* 3 (1988) 233–242.
- [66] Raisch DW, Fye CL, Boardman KD, Sather MR, Opioid dependence treatment, including buprenorphine/naloxone. *Ann Pharmacother* 2 (2002) 312–321.
- [67] Grall-Bronnec M, Sauvet A, The use of repetitive transcranial magnetic stimulation for modulating craving and addictive behaviours: a critical literature review of efficacy, technical and methodological considerations. *Neurosci Biobehav Rev* 47 (2014) 592–613.
- [68] Hall BS, Moda RN, Liston C, Neurobiology of Stress Glucocorticoid mechanisms of functional connectivity changes in stress-related neuropsychiatric disorders. *Neurobiol Stress* 1 (2015) 174–183.

- [69] Moosavyzadeh A, Mokri A, Ghaffari F, Faghihzadeh S, Azizi H, Jafari Hajati R, Naseri M, Hab-o Shefa, a Persian Medicine Compound For Maintenance Treatment of Opioid Dependence: Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Altern Complement Med* 5 (2020) 376-383.
- [70] Moosavyzadeh A, Ghaffari F, Mosavat SH, Zargaran A, Mokri A, Faghihzadeh S, Naseri M, The medieval Persian manuscript of Afyunieh: the first individual treatise on the opium and addiction in history. *J Integr Med* 2 (2018) 77–83.
- [71] Melemis SM, Relapse prevention and the five rules of recovery. *Yale J Biol Med* 3 (2015) 325–332.
- [72] Aguilar MA, Rodríguez-arias M, Miñarro J, Neurobiological mechanisms of the reinstatement of drug-conditioned place preference. *Brain Res Rev* 2 (2008) 253–277.

Review paper

Relapse: past, present findings and future perspectiveMina Taghipour¹, Narges Pachenari², Hossein Azizi¹, Mohsen Naseri³, Saeed Semnaniann^{1,*}¹Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran²School of Cognitive Sciences, Institute for Research in Fundamental Sciences (IPM), Tehran, Iran³Traditional Medicine Clinical Trial Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

Received: 26 October 2020

Accepted: 23 January 2021

Abstract

Drug addiction is a chronic disease with biological, psychological and social consequences that includes three stages of drug use, withdrawal and relapse. The relapse is considered as the main obstacle to the treatment of addiction. In spite of extensive researches on neurobiological mechanisms of relapse using a variety of chemical and electrical methods, the rate of relapse to drug use is 40–60 percent within a year after the cessation of treatment and it has remained unchanged for the half a century ago. On the other hand, most studies in the field of addiction have been performed on laboratory animal models that results cannot be translated into clinical studies precisely, however, most available treatments are still relatively ineffective, because little information is available on the molecular and cellular underlying mechanisms of relapse. Therefore, given the importance of recognizing of relapse, in this review article we evaluate physiologically this phenomenon from various aspects, including the animal models, cellular-molecular mechanisms, predisposing factors, biomarkers, chemical, electrical, cognitive behavioral and Iranian traditional medicine treatment approaches, in the hope that researches on addiction treatment should be evaluated more purposefully than before.

Keywords: Relapse, Addiction treatment approaches, Conditional place preference, Self-administration**Please cite this article as follows:**Taghipour M, Pachenari N, Azizi H, Naseri M, Semnaniann S, Relapse: past, present findings and future perspective. *Iran J Physiol Pharmacol* 4 (2020) 1-18.

*Corresponding author: ssemnan@modares.ac.ir (ORCID ID: 0000-0002-8987-3291)