IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۲، دوره ۷، پیاپی ۱۷ صفحه ۱۰۸-۹۵

مقاله مروری

بررسی دو روش کاربردی برای مدلسازی پدیده عود در مطالعات پیش بالینی

نیلوفر آقاجانی[۱#]، شیوا هاشمی‌زاده[۲#]، حسین عزیزی[۱*]، سعید سمنانیان[۲،۱*]

۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۲. پژوهشکده علوم شناختی، پژوهشگاه دانش‌های بنیادی، تهران، ایران

دریافت: ۱۵ تیر ۱۴۰۲ پذیرش: ۴ مهر ۱۴۰۲

چکیده

امروزه اعتیاد به مواد مخدر به عنوان یک بیماری مزمن عودکننده شناخته می‌شود که همراه با رفتارهای تکراری و اجباری فرد در مصرف ماده مخدر و رفتارهای جستجوگرایانه، با وجود اطلاع از پیامدهای منفی آن تعریف می‌شود. پایبندی فرد به اجتناب از پرهیز در مصرف مواد مخدر اغلب به عنوان عود تلقی می‌شود و شامل فرآیندی است که طی آن فرد به الگوهای رفتاری قدیمی و مصرف مواد باز می‌گردد. یکی از نگرانی‌های اصلی در درمان اعتیاد، نرخ بالای عود، حتی طی یک دوره کوتاه پس از درمان می‌باشد. سه عامل مواجهه با خود دارو، مواجهه با نشانه‌های مصرف دارو و رویارویی با استرس در حصول عود دخیل هستند. برای بررسی و پرداختن به مسئله عود، تلاش‌های زیادی در ایجاد روش‌های خاموشی-بازگشت در حیوانات آزمایشگاهی انجام شده است. مدل‌سازی یک اختلال روانی انسانی مانند اعتیاد در حیوانات به دلیل پیچیدگی آن به طور کامل امکان‌پذیر نیست. با این حال، می‌توان مباحث روانشناختی انسانی را به صورت عینی و رفتاری با پارامترهای قابل اندازه‌گیری در حیوان آزمایشگاهی شبیه‌سازی کنیم. مدل‌های حیوانی عود که در دهه‌های گذشته توسعه یافته‌اند به طور قابل توجهی به روشن کردن این پدیده نوروبیولوژیک کمک کرده‌اند. بر این اساس دو مدل اصلی حیوانی برای پدیده بازگشت پیشنهاد شده است که عود را بر اساس رفتارهای جستجوگرایانه وهمچنین مصرف مواد مدل‌سازی می‌کنند. این‌ها شامل دو مدل خود تجویزی مواد و ترجیح مکان شرطی می‌باشد که در این مقاله مروری به تجزیه و تحلیل و توصیف این دومدل در راستای پدیده "بازگشت" پرداخته شده است.

واژه‌های کلیدی: اعتیاد، بازگشت، خودتجویزی دارو، ترجیح مکان شرطی

مقدمه

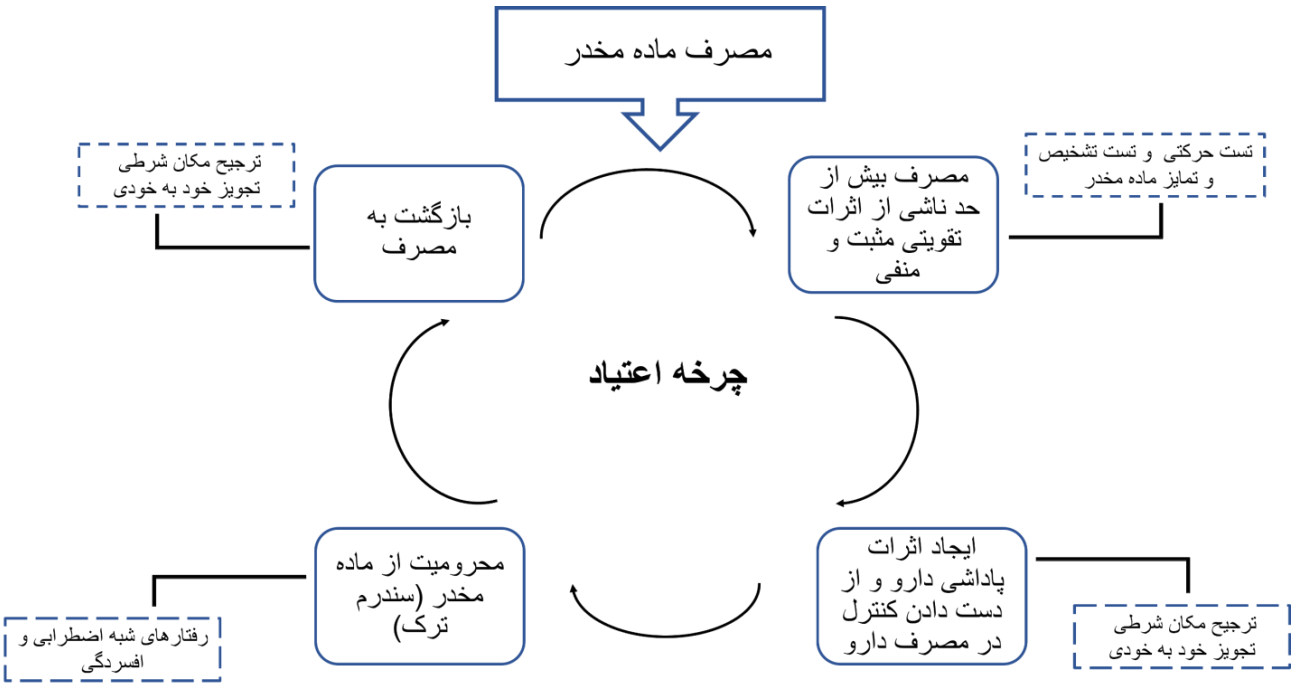
اعتیاد به عنوان یک رفتار وسواس‌گونه و نیاز اجباری به مصرف ماده مخدر، علی‌رغم اطلاع از وجود پیامدهای منفی ناشی از آن تعریف می‌شود که با چهار ویژگی مشخص می‌گردد شامل (الف) اجبار به جستجو و مصرف ماده اعتیادآور، (ب) از دست دادن کنترل فرد در محدود کردن مصرف، (ج) بروز سندرم محرومیت و حالات عاطفی منفی مرتبط در صورت جلوگیری از دسترسی به ماده اعتیادآور (مانند اضطراب و استرس) و (د) ایجاد تحمل در فرد. (شکل ۱) از نظر بالینی، مصرف گاه‌به‌گاه ماده مخدر با مصرف همیشگی مواد مخدر و ایجاد وابستگی به آن متفاوت است. با این حال، این مصرف هرزگاهی نیز ممکن است در طول زمان با سوء استفاده شروع شود، به سمت سوءمصرف حرکت کند و منجر به اعتیاد شود [۱].

سوء مصرف مواد مخدر باعث ایجاد تغییرات طولانی‌مدتی در عملکرد و ساختار مغز می‌شود که منجر به بروز رفتار اجباری در مصرف مواد و در نهایت اعتیاد فرد می‌گردد [۲]. این تغییرات عملکردی و ساختاری، در سیستم‌های عصبی مختلف از جمله مدارهای مرتبط با یادگیری و حافظه، انگیزه و احساسات ایجاد می‌شوند.

در اعتیاد، عود به عنوان بازگشت به رفتار جستجوگرایانه و یا مصرف ماده اعتیادآور پس از یک دوره پرهیز خود خواسته یا

* نویسندگان مسئول مکاتبات: azizih@modares.ac.ir (ORCID: 0000-0001-8489-0861)
ssemnan@modares.ac.ir (ORCID: 0000-0002-8987-3291)
#به عنوان نویسنده اول می‌باشند.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]



شکل ۱- چرخه اعتیاد و مدل‌های حیوانی مرتبط با مطالعه جنبه‌های مختلف اعتیاد.

اجباری تعریف می‌شود. افراد دارای سابقه مصرف مواد اعتیادآور معمولاً پس از روزها یا حتی سال‌ها بعد از پرهیز از مصرف مواد، آسیب‌پذیری بالایی برای بازگشت مجدد به مصرف مواد نشان می‌دهند و پیشگیری از بازگشت به مصرف مواد، به عنوان سخت‌ترین وجه در درمان اعتیاد تلقی می‌شود [۳]. اغلب طول درمان اعتیاد هم ۴ تا ۱۲ هفته یا حتی بیشتر طول می‌کشد و می‌تواند هزینه‌های گزافی داشته باشد. بسیاری از مطالعات میزان عود را تقریباً ۵۰ درصد در ۱۲ هفته اول پس از تکمیل دوره ترک نشان می‌دهند. مطالعه‌ای که توسط هانت و همکارانش منتشر شد، نشان داد نرخ بازگشت به مصرف دوباره نیکوتین، هروئین و الکل، مشابه و در حدود ۸۰ تا ۹۵ درصد در سال اول بعد از ترک می‌باشد [۴]. با توجه به نرخ بالای بازگشت به مصرف، لزوم توجه به راهکارهایی برای پیشگیری از عود و کاهش احتمال بروز این پدیده از مراحل مهم درمان تلقی می‌شود [۵].

مطالعات حیوانی در درک زیست‌شناسی و پاتوفیزیولوژی اعتیاد به مواد بسیار مهم هستند و بسیاری از پیشرفت‌ها در درک مکانیسم اعتیاد و و رفتارهای جستجوگرایانه برگرفته از آزمایشات انجام شده در مدل‌های حیوانی است [۶]. بسیاری از مدل‌ها در جوندگان ونخستیان به کارگرفته شده و تایید شدند و هر یک از آنها به طور خاص برای مطالعه مرحله مشخصی از چرخه اعتیاد طراحی شده‌اند (شکل ۱). مراحل مختلف چرخه اعتیاد، از مصرف گاه به گاه و تفریحی اولیه ماده مخدر شروع می‌شود به سمت مصرف مزمن می‌رود و از دست دادن کنترل فرد بر مصرف اتفاق می‌افتد، تا وقوع ترک و بازگشت مجدد به مصرف مواد پس از حتی دوره طولانی‌مدت ترک مواد صورت می‌گیرد. مدل‌های حیوانی رفتاری که معمولاً در تحقیقات پیش‌بالینی برای مطالعه دقیق هر مرحله از چرخه اعتیاد استفاده می‌شود، در شکل آمده است [۷].

خوشبختانه ویژگی‌های رفتاری اعتیاد از جمله مصرف مواد و عود قابل الگوسازی در حیوانات می‌باشد. جوندگان مانند موش‌های کوچک و بزرگ آزمایشگاهی قادر هستند مواد روانگردان و مواد مخدر مشابه انسان را مصرف کنند. جوندگان نیز پس از یک دوره پرهیز هنگامی که در معرض همان عواملی قرار می‌گیرند که خطر عود در انسان را فراهم می‌کند، رفتارهای مرتبط با جستجو و مصرف مواد مخدر را نیز از خود نشان می‌دهند. از این رو مدل‌های حیوانی موجود امکان بررسی جنبه‌های مختلف اعتیاد را فراهم می‌کنند. همچنین در مطالعات حیوانی متغیرها را می‌توان به راحتی کنترل کرد. از این رو یک مدل آزمایشگاهی، به نام مدل بازگردانی، برای مطالعه عواملی که زمینه‌ساز عود می‌شوند، در حیوانات به کار گرفته می‌شود [۸]

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

در مدل‌های حیوانی می‌توان عود را بدین ترتیب شبیه‌سازی کرد که ابتدا اکتساب و ایجاد اعتیاد در حیوان انجام می‌شود و متعاقب آن از بین رفتن همان رفتار خاص اکتسابی مرتبط با ماده اعتیادآور صورت می‌گیرد که به آن دوره خاموشی گفته می‌شود و حیوان دوباره تحت شرایطی قرارمی‌گیرد که مصرف و یا جستجوی مواد را آغاز کند که در نهایت به آن پدیده بازگردانی می‌گویند [۹].

پروتکل مطرح در مطالعات مربوط به بازگشت به مصرف مواد مخدر اغلب به صورت "خاموشی- بازگردانی" است که بسیار مشابه روند عود در انسان است. هرچند عوامل ایجاد پدیده بازگردانی به مصرف مواد مخدر عواملی با ماهیت‌های متفاوت هستند اما با استفاده از آن‌ها بعد از دوره خاموشی همان رفتار ایجاد شده قبلی با مواد اعتیادآور مجددا از سر گرفته می‌شود. یک مدل آزمایشگاهی بسیار ارزشمند برای مطالعه مکانیسم‌های مغزی دخیل در رفتار جستجوی مواد اعتیادآورو ولع مصرف است. دو نوع اصلی از مدل خاموشی-بازگردانی وجود دارد که برای مطالعه عود استفاده می‌شود [۱۰]. یکی از این مدل‌ها بر اساس خود تجویزی و روش خاموشی- بازگردانی[1] است، و دیگری بر اساس ترجیح مکان شرطی شده با مواد و روش خاموشی- فعال‌سازی مجدد[2] استوار است [۱۱] . درنتیجه، دو هدف اصلی در تحقیقات پیش‌بالینی عبارتند از ۱- بررسی مکانیسم‌های رفتاری مرتبط با عود مصرف مواد اعتیادآور ۲- کشف داروهایی که از عود مصرف جلوگیری کند [۱۲].

عوامل محرک عود

عود مصرف مواد اعتیادآور، یعنی ظهور مجدد رفتار مصرف مواد پس از یک دوره طولانی پرهیز از استفاده مواد اعتیادآور و به عنوان یکی از قابل توجه ترین ویژگی‌های اعتیاد به مواد مخدر بشمار می‌رود. در انسان انواع وقایع یا محرک‌ها می‌توانند بازگشت به مصرف مواد اعتیادآور را تسریع کرده و مصرف آن را برانگیزند. به طور کلی عوامل مهم محرک بازگشت به مصرف مواد مخدر در سه دسته تقسیم‌بندی می‌شوند [۱۳]. این سه دسته شامل بازگشت ناشی از دوز یادآور[3]، بازگشت ناشی از استرس[4] و بازگشت ناشی از نشانه‌های محیطی[5] هستند که هر کدام به اختصار توضیح داده خواهند شد.

بازگردانی ناشی از دوز یادآور

در سه دهه اخیر مصرف یک دوز از داروی مخدر ترک‌شده که به آن دوز یادآور اطلاق می‌شودبه عنوان یک محرک قوی برای تجدید پاسخ خاموش شده به‌دنبال مصرف مواد اعتیادآور شناخته شده است. تزریق و یا تجویز خوراکی دوزهای یادآور به‌شدت باعث عود مصرف می‌شوند. برخی از انتقال دهنده‌های عصبی این بازگشت به مصرف ناشی از ماده اعتیادآور را تنظیم می‌کنند که از جمله آن‌ها میتوان دوپامین، گلوتامات، مواد اوپیوییدی درون‌زا، γ-آمینوبوتیریک اسید (GABA)، و اندوکانابینوئیدها را نام برد [۱۴].

بازگردانی ناشی از استرس

حالات و احساسات عاطفی منفی مانند عصبانیت، اضطراب یا افسردگی همچنین رویدادهای استرس‌زا در زندگی، می‌تواند باعث بازگشت مجدد به مصرف مواد اعتیادآور و افزایش تمایل به مصرف مواد در انسان شود. بنابراین، بازگشت به مصرف مواد ناشی از استرس از عوامل مهم برای مدل‌سازی پدیده عود می‌باشند. در مدل‌های حیوانی استرس را می‌توان با عوامل متعددی ایجاد کرد. شوک متناوب یا استرس ناشی از عوامل فارماکولوژیک مانند یوهمبین از جمله موفق‌ترین عوامل استرس‌زای مورد استفاده بوده است [۱۵].

بازگردانی ناشی از نشانه‌های محیطی

یک عامل رایج برای بازگشت اعتیاد، قرارگرفتن در معرض نشانه‌های محیطی (صداها، مناظر و سایر محرک‌های حسی) است که قبلاً با مصرف مواد اعتیادآور مرتبط بودند. بازگشت به مصرف مواد به‌دنبال مواجه با نشانه‌های محیطی، برای مدل‌سازی این وضعیت در حیوانات استفاده شده است. در مطالعات مرتبط با بازگردانی ناشی از نشانه، به حیوانات آموزش داده می‌شود که هر دریافت ماده اعتیادآور با نشانه‌های مجزا مانند نور، صدا و یا حتی بو همراه است. پس از طی دوره خاموشی (دوری از مصرف دارو)، قرار گرفتن مجدد در معرض نشانه‌های مرتبط با مصرف، جستجوی مواد اعتیادآور در حیوان را دوباره فعال می‌کند [۱۶]. تا اینجا با عوامل القاء پدیده بازگردانی آشنا شدیم حال در ادامه در این مقاله مروری به ارایه مدل‌های حیوانی

[1] Extinction-reinstatement
[2] Extinction reactivation
[3] Drug-prime induced reinstatement
[4] Stress-induced reinstatement
[5] Context-induced reinstatement

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

که امروزه به‌طور گسترده در تحقیقات اعتیاد در پدیده عود استفاده می‌شوند می‌پردازیم.

۱- مدل خودتجویزی داخل وریدی[6]

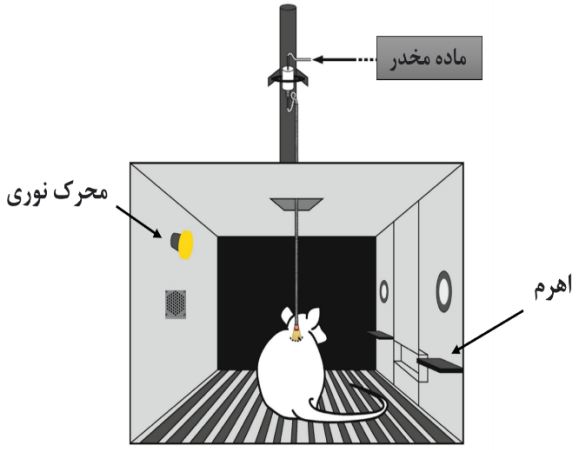
رفتار خود تزریقی به عنوان روش ارزیابی کمی تقویت[7] و پاداش حاصل از مصرف ماده اعتیادآور در حیوانات آزمایشگاهی از اهمیت خاصی برخوردار است. خود تجویزی با دریافت ارادی ماده اعتیادآور وسط خود حیوان،ایجاد، تقویت وحفظ می‌گردد [۱۳]. تحقیقات نشان داده‌اند که اساس این رفتار متکی به سیستم نورونی دوپامینرژیک مزولیمبیک مغز می‌باشد [۱۸,۱۷] .در این روش میتوان میزان مصرف ماده اعتیادآور توسط افراد مبتلا به اعتیاد را مدلسازی نمود، به طوری که هر گونه تغییر ایجاد شده در میزان مصرف ماده اعتیادآور به طور مستقیم با تمایل حیوان و تغییر در خواص پاداشی ماده ارتباط دارد [۱۹] در روش خود تزریقی یا خود مصرفی ماده اعتیادآور، حیوان یاد می‌گیرد که متناسب با میزان تمایل خود ماده اعتیادآور مربوطه را مصرف کند [۲۰] لذا از این روش جهت ارزیابی میزان مصرف و همچنین میزان تمایل به مصرف استفاده می‌گردد. مبانی اصلی این مدل در ابتدا توسط پاولوف و اسکینر، شرح داده شد، اما در آن زمان مفاهیم این الگو در تحقیقات اعتیاد مورد استفاده قرار نگرفت [۲۱]. در حال حاضر این مدل حیوانی درپژوهش‌های اعتیاد به طور گسترده در جهان استفاده می‌شود. اولین گزارش استفاده از این مدل در حدود ۱۰ سال بعد از آنها منتشر شد [۲۲]. در این مدل بیش از یک روش برای آموزش حیوانات وجود دارد. برای مثال در یکی از این روش‌ها به طور مستقیم حیوانات را با ماده ماده اعتیادآور داخل وریدی بر اساس پاسخ‌های فعال آن‌ها آموزش می‌دهند. در روشی دیگر در ابتدا حیواناتی را که دارای محدودیت غذایی هستند با غذا به عنوان تقویت کننده[8] آموزش می‌دهند و سپس ماده اعتیادآور داخل وریدی را جایگزین غذا می‌کنند. اگرچه در این مطالعات اغلب جوندگان مورد استفاده قرار می‌گیرند اما می‌توان از گونه‌های مختلف از جمله نخستی‌های غیرانسانی، سگ، گربه و حتی پرندگان نیز استفاده کرد. بسته به گونه مورد مطالعه، از پروتکل‌های مختلفی استفاده می‌شود. به عنوان مثال برای جوندگان به طور معمول، از فشار دادن اهرم یا ورود نوک بینی به داخل حفره استفاده می‌شود. در این مدل، حیوان پس از فشار دادن اهرم یک دوز از ماده ماده اعتیادآور (به عنوان مثال مرفین) را دریافت می‌کند. اگرچه ماده اعتیادآور معمولاً از طریق یک کاتتر داخل وریدی تزریق می‌شود اما از راه‌های دیگر مانند استنشاق نیز می‌توان استفاده کرد. پروتکل خود تجویزی دارو از طریق شرطی‌سازی عمل کرده و بر این فرض استوار است که ماده ماده اعتیادآور ر به عنوان تقویت کننده رفتار حیوان منجر به افزایش فشار دادن اهرم می‌شود. برعکس، تقویت‌کننده‌های منفی[9] احتمال واکنش رفتاری را کاهش می‌دهند. به عنوان مثال اگر حیوانات در پی فشار دادن یک اهرم شوک کف پا دریافت کنند، احتمال دوباره فشار دادن آن کمتر خواهد شد. برای ارزیابی میزان تمایل حیوانات به مصرف مواد، تعداد فشار دادن اهرم به عنوان معیاری برای این گرایش مورد تجزیه و تحلیل آنالیز آماری قرار می‌گیرد. به طور کلی در این پروتکل ابتدا باید ماده اعتیادآور به اندازه و مدت زمان کافی تجویز شود، سپس حیوان یک دوره عاری از مصرف را سپری نموده و به این وسیله دوره خاموشی پدید آید. در نهایت برای مدل‌سازی پدیده "عود" تمایل مجدد حیوان به از سرگیری رفتار خاموش شده در پاسخ به یک محرک خاص مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت. مدل خودتجویزی در جوندگان روشی بسیار ارزشمند برای ارزیابی پتانسیل سوء مصرف انواع ماده اعتیادآور در انسان، مشخص کردن درمان‌های کاندید برای اعتیاد و همچنین مطالعه اساس بیولوژیکی پدیده عود است.

۱-۲- دستگاه خود تجویزی داخل وریدی

دستگاه خود تجویزی از یک اطاقک پلکسی گلاس با قابلیت ممانعت از صدا و نور و مجهز به تهویه هوا تشکیل شده است [۲۳] (شکل ۲). وسیله تهویه هوایک صدای سفید[10] پس زمینه‌ای نیزایجاد می‌کند. ویژگی عایق صدا از اصوات محیطی غیرعمدی مانند صداهای مافوق صوت حیوانات دیگر ممانعت به عمل می‌آورد. حدود ۲ سانتی‌متربالاتر از کف اتاقک، روی یکی از دیواره‌های محفظه دو اهرم شامل پدال فعال و غیر فعال تعبیه شده است [۲۴]. با فشار دادن پدال فعال همراه با پاداش خوراکی

[6] Drug self-administration
[7] Reinforcement
[8] Reinforcer
[9] Negative reinforcement
[10] White- noise

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]



شکل ۲- دستگاه خود تجویزی داخل وریدی.

برای تسریع در روند یادگیری، نور و صدا نیز پخش خواهد شد. علاوه بر این، با اتصال کانول داخل ورید وداجی به پمپ تزریق بـا فشـار دادن اهـرم پمپ پریستالتیک به‌کار افتاده و مقدار مشخصی از داروی مخدر مورد نظر به داخل کانول گردنی تزریق می‌گردید. این در حالی است که بـا فشـار پدال غیر فعال، حیوان هیچ پاداشی دریافت نمی‌کند [۲۵]. یک لامپ با نور سفید در اتاقک نصب شده است که به عنوان نشانه[11] عمل می‌کند. کف اتاقک مشبک است و بدین وسیله اجازه می‌دهد تا ادرار ومدفوع حیوان در سینی زیر اتاقک جمع‌آوری شده و راحتی قابل جابجایی و تمیز کردن باشد. محفظه، به سیستم پمپ تزریق مجهز بوده و توسط سرنگی ۵ میلی لیتری به محل اتصال کاتتر در پشت حیوان متصل شده است. دستگاه خودتجویزی برای جمع‌آوری و ذخیره‌سازی داده‌ها به یک کامپیوتر سازگار متصل است [۲۶].

۳-۱- اقدامات پیش از شروع

قبل از قرارگرفتن در دستگاه، ابتدا سازگاری حیوانات در چرخه ۱۲ساعت تاریکی-۱۲ ساعت روشنایی (نور معکوس) حاصل می‌شود تا در هنگام انجام تست، حیوان در فاز فعالیت و بیداری قرار داشته باشد. دمای محیط بین ۲۲-۲۴ درجه و آب و غذا به طور آزاد در دسترس حیوان می‌باشد. عمل جراحی کاشت کاتتر داخل وریدی ۷ روز قبل از شروع تست انجام می‌گردد. ابزارهای جراحی باید با استفاده از ضدعفونی‌کننده‌ها استریل و یا اتوکلاو شوند. اگر ضدعفونی کننده‌ها ترجیح داده شوند، ابزارها باید قبل از استفاده با نمک استریل شسته شوند. کاتترها را می‌توان در استریل‌کننده‌های مایع در طول شب استریل نموده و سپس با محلول نمکی استریل شستشو داد. سواپ پنبه‌ای، پارچه و گاز هم باید اتوکلاو شده باشند. عمل کاتترگذاری تحت بیهوشی عمیق و ترجیحاً با مواد استنشاقی مثل ایزوفلوران ۲ درصد یا هالوتان و یا تجویز داخل صفاقی داروهای بیهوشی تزریقی مانند ترکیب کتامین/زایلزین انجام می‌گیرد. این روش امکان بهبودی سریع‌تری را فراهم می‌کند. در پایان جراحی، برای هیدراتاسیونحیوان ۱۵-۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم سالین فیزیولوژیک به صورت زیرجلدی تزریق می‌شود. در طول دوره ریکاوری نیز تغییرات رفتاری و وزن بدن حیوان کنترل می‌گردد. پس از جراحی، برای جلوگیری از آسیب به قسمت خارجی کاتتر موش‌ها به صورت جداگانه نگهداری شده و دوره ریکاوری را همراه با درمان آنتی‌بیوتیک سپری می‌کنند. پس از اتمام دوره ریکاوری و در حدود ۲۴ ساعت قبل از شروع تست، رژیم غذایی محدود اعمال می‌شود.

۴-۱- مراحل اصلی انجام کار در روش خودتجویزی داخل وریدی

متداول‌ترین روش برای مطالعه عود مواد مخدر در حیوانات "مدل خاموشی-بازگردانی" است. پروتکل آزمون خود تجویزی در طول مرحله تاریکی چرخه، حداقل ۶ روز در هفته و برای حدود ۲ هفته انجام می‌شود. در هر جلسه خود تجویزی با فشار دادن اهرم فعال توسط حیوان چندین اتفاق رخ می‌دهد: (۱) خاموش شدن نور محیط و روشن شدن نور محرک بالای اهرم فعال، (۲) پخش شدن محرک صوتی و (۳) فعال‌سازی پمپ تزریق و تزریق دارو. محرک‌های نور و صدا رفتار دریافت دارو را تقویت، یعنی احتمال آن‌که موش اهرم فعال را مجددا فشار دهد، بیشتر می‌کنند. هر پاسخ منجر به تحویل ماده اعتیادآور به طور پیوسته با ارایه محرک‌های محیطی (مثلاً صدا یا نور یا هر دو) که به عنوان تقویت کننده عمل می‌کند، جفت می‌شود. پس ازهر بار فشار دادن اهرم فعال زمان استراحت آغاز می‌شود. در این زمان که حدود ۲۰ ثانیه می‌باشد هیچ یک از اهرم‌ها فعال نبوده و چراغ محرک خاموش و چراغ اطاقک روشن می‌شود. در روش خود تجویزی، غلظت و حجم هر تزریق توسط آزمونگر تعیین، در حالی که زمان و دفعات استعمال دارو (مانند انسان‌ها) توسط خود حیوان کنترل می‌شود. این موضوع در طول زمان و جلسات

[11] Cue

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

متوالی (۱ تا ۲ ساعت در هر جلسه) منجر به مصرف پایدار ماده اعتیادآور در حیوان طی زمان می‌شود. این امر منعکس کننده تمایل حیوان به مصرف بوده و مانند انسان‌ها در هر حیوان می‌تواند متفاوت باشد. همانطور که درانسان‌ها شرایط محیطی (مانند تغذیه و استرس) و پارامترهای بیولوژیکی (سن، جنس و ژنتیک)، تفاوت‌های رفتاری (صفات شخصیتی و فنوتیپ شبه افسردگی) و رویکردهای دارویی (سابقه قبلی مصرف ماده اعتیادآور) و همچنین میزان تحصیلات و غیره می‌توانند باعث تسریع یا کاهش مصرف ماده اعتیادآور شوند، بر همین اساس در حیوانات نیز میزان مصرف بسیار متنوع و متفاوت از یکدیگر می‌باشند.

۵-۱- استفاده از دستگاه خودتجویزی برای شبیه‌سازی "عود"

این پروتکل معمولا دارای ۳ فاز می‌باشد: فاز اول که فاز یادگیری وشامل جلساتی است که حیوان به میزان پایه ثابت مصرف ماده اعتیادآور برسد و معمولا طی ۱۴-۱۰ روز این یادگیری حاصل می‌شود. فاز اول تا زمانی که تعداد کل تزریقات در هر جلسه تثبیت شود، ادامه می‌یابد. معمولا حالت پایه به معنی حداقل ۱۵ فشار اهرم فعال و کمتر از ۵ فشار اهرم غیرفعال در هر جلسه است. به طورکلی تفاوت میزان فشار دادن اهرم فعال و غیرفعال باید بیش از ۸۰ درصد برای سه روز متوالی در روزهای آخر فاز یادگیری باشد. موش‌هایی که این معیارها را کسب نمی‌کنند، باید از آزمایش حذف شوند. باید توجه ویژه‌ای به این نکته شود که مصرف بیش از حد ماده اعتیادآور و مسمومیت در طول جلسات تمرین حاصل نشود. مصرف ماده اعتیادآور را می‌توان با افزایش دوره‌های زمان استراحت برنامه‌ریزی شده پس از هر تزریق یا کاهش تعداد کل تزریق‌های ماده اعتیادآور در هر جلسه محدود کرد. فاز دوم، دوره خاموشی نام دارد. پس از رسیدن به سطح پاسخ پایدار و تثبیت شده در حیوان، این فاز آغاز می‌شود و پاسخ تمایل ایجاد شده به مصرف دارو خاموش می‌گردد. در این فاز سعی بر این است تا رفتار جستجوی مواد در حیوان از بین برود. برای این منظور با هر بار فشار اهرم فعال حیوان فقط سالین دریافت می‌کند و همین موضوع به کاهش و در نهایت خاموشی رفتار تمایل به فشار اهرم برای دریافت دارو کمک خواهد کرد. جلسات فاز خاموشی تا زمانی که حداقل فشار اهرم فعال به میزان ۸۵ درصد فاز اول برای ۳ روز متوالی کاهش یابد ادامه می‌یابد که معمولا بین ۱۴-۱۰ روز رخ می‌دهد. با این حال، پروتکل «خاموشی طولانی‌مدت» (معمولاً ۳ هفته) نیز می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد، زیرا شباهت بیشتری به وضعیت انسانی دارد، چرا که معتادان ممکن است برای هفته‌ها یا ماه‌ها در «حالت عاری از مصرف ماده اعتیادآور» باشند [۲۹-۲۷]. توجه به این نکته مهم ضروری است که خاموشی باعث "فراموش کردن" رابطه محرک-پاداش اصلی نمی‌شود [۳۰]، بلکه یادگیری جدیدی را ترویج می‌کند که با تأثیر انگیزشی نشانه‌های مرتبط به مصرف مواد اعتیادآورر مقابله می‌کنند [۳۱]، به عبارت دیگرفرآیند یادگیری جدید وفعال رخ خواهد داد. فاز سوم این مدل حدودا ۲۴ ساعت پس از اتمام دوره خاموشی شروع و معمولا به صورت یک جلسه آزمون ۲ الی ۳ ساعته تعریف می‌شود. قبل از شروع آزمون و ارزیابی‌های آن، بسته به نوع پروتکل طراحی شده، ۳ رویداد برای حیوان درنظر گرفته می‌شود. اگر پروتکل ما بر اساس دوز یادآور طراحی شده باشد، قبل از شروع آزمون به حیوان یک دوز پایین تر از ماده اعتیادآور تزریق می‌گردد. اگر پروتکل بر اساس استرس طراحی شود، قبل از شروع آزمون حیوان در معرض استرس مثل شوک کف‌پا و یا استرس‌های فارماکولوژیکی قرار خوهد گرفت. اگر پروتکل بر اساس نشانه‌های مرتبط با مصرف ماده مخدر باشد، قبل از شروع آزمون، حیوان را در معرض آن نشانه‌ها قرار خواهیم داد. پس از آن حیوان داخل اتاقک خودتجویزی قرار داده شده و رفتارش را حدود ۳-۲ ساعت مورد ارزیابی قرار می‌دهیم. تعداد دفعات فشار اهرم فعال توسط حیوان شاخصی از میزان تمایل به بازگشت و مصرف دوباره مواد اعتیادآور تلقی خواهد شد [۳۳، ۳۲]

۲- مدل ترجیح مکان شرطی[12]

بکارگیری دستگاه ترجیح مکان شرطی روشی جایگزین برای مطالعه رفتارهای جستجوگرایانه مصرف مواد ماده اعتیادآور در حیوان می‌باشد. این روش یک مدل رفتاری پیش‌بالینی است که به‌صورت وسیع برای مطالعه اثرات پاداشی و همچنین انزجاری مواد و ارزیابی رفتارهای انگیزشی در حیوانات کاربرد دارد. این روش به منظور اندازه‌گیری ویژگی پاداشی مواد طراحی شده است. از آنجایی‌که پاداش یک تجربه ذهنی است، تنها می‌توان آن را به‌طور غیرمستقیم در جوندگان، با رفتارهایی که از خود

[12] Conditioned Place preference (CPP)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

نشان می‌دهند، مطالعه کرد. معمولاً در این روش از تجویز غیرارادی ماده ماده اعتیادآور به حیوان استفاده می‌شود. به این صورت که دارو توسط آزمونگر به حیوان تزریق می‌شود. در این شرایط خصوصیات تحریکی ماده ماده اعتیادآور ممکن است با اقداماتی که با خود تجویزی داوطلبانه مرتبط است (در بالا اشاره شد)، متفاوت باشد. این ویژگی‌های شرطی به دست آمده حتی پس از ترک (قطع مصرف ماده اعتیادآور) نیز ماندگارند و می‌توانند منجر به بروز رفتارهای جستجوگرایانه شده و امکان بروز عود را افزایش دهند [۳۴]. در این مدل، نشانه‌های محیطی هنگامی که با یک تقویت کننده اولیه همانند ماده اعتیادآور همراه می‌شوند، مشخصات تقویتی ثانویه به دست می‌آورند که به آن اثرات پاداشی شرطی گفته می‌شود [۱۰]. به عنوان مثال، مکانی که ذاتا خنثی است (مانند یکی از محفظه‌های دستگاه) با اثرات پاداشی ماده اعتیادآوری خاص در طی جلسات شرطی‌سازی همراه می‌شود، در حالی که محفظه دیگر با تزریق سالین همراه است که اثر پاداشی خاصی ندارد. گذراندن زمان حیوانات در محیطی که قبلاً با تجویز ماده اعتیادآور همراه شده است، منعکس کننده ارزش تقویتی ماده اعتیادآور می‌باشد که به آن ترجیح مکان شرطی شده (CPP) گفته می‌شود. بنابراین CPP ابزار آزمایشی بسیار مفیدی برای بررسی ارتباط بین سیستم‌های پاداش و حافظه و تعیین ارزش پاداش موادتلقی می‌گردد [۳۵]. در این مدل به طور کلی ویژگی‌های شرطی شده پاداشی مواد اعتیادآور که با نشانه‌های خنثی دریک محفظه دستگاه همراه شده است، ارزیابی می‌شود. اکتساب ترجیحی مکان شرطی شده به دلیل ارتباط مداوم بین یک محیط خاص و ماده اعتیادآور (محرک غیرشرطی) حاصل می‌شود. این یادگیری بر پایه اصول شرطی‌سازی پاولوف استوار بوده و ارزش‌های انگیزشی ماده اعتیادآور را که با محیط مرتبط است به منظور حفظ رفتارهای اعتیادآور ارزیابی می‌کند [۳۶].

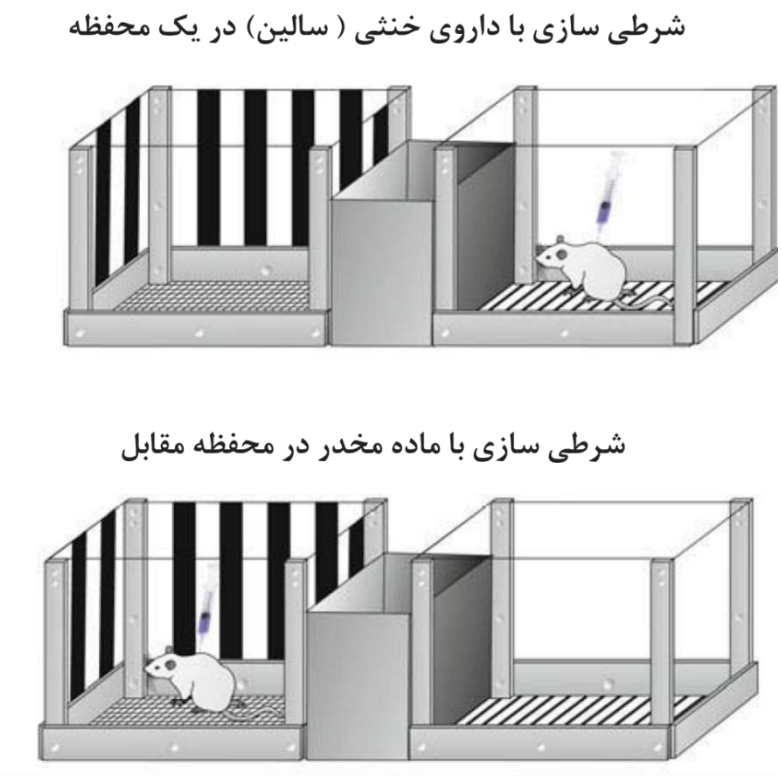
۲-۱- دستگاه ترجیح مکان شرطی

این دستگاه شامل جعبه‌ای است که می‌تواند از دو یا سه محفظه تشکیل شده باشد. هر محفظه دارای ویژگی‌های زمینه‌ای متمایزی، از جمله تفاوت درنشانه‌های بصری (به‌عنوان مثال رنگ و الگوی دیواره‌ها)، لمسی (مانند صاف‌بودن و یا مشبک بودن کف محفظه) و بویایی است تا حیوان بین محفظه‌ها تفاوت قایل شود. همچنین دستگاه به دوربینی مجهز می‌باشد تا مدت زمانی را که حیوان در هر محفظه سپری می‌کند، ضبط شود (شکل ۳). در دستگاه سه محفظه می‌باشد، محفظه "خنثی" ویا سوم به عنوان اتصال بین دو محفظه دیگرعمل می‌کند و از آن اغلب به عنوان محفظه‌ی "شروع" استفاده می‌شود، که آزمونگر ابتدا حیوان را در آن قرار می‌دهد. یکی از تفاوت‌های مهم بین دستگاه‌های دو و سه محفظه‌ای، وجود یک "انتخاب اجباری" (حیوان الزام به انتخاب یکی از دو محفظه مرتبط با ماده اعتیادآور یا حلال دارو دارد)، مثلا، انتخاب محفظه‌ای که با ماده اعتیادآور همراه می‌شود انتخاب کند) یا "انتخاب غیراجباری" است (حیوان می‌تواند در محفظه شروع باقی بماند که باماده اعتیادآوریا حلال آن مرتبط نیست). بنابراین، در دستگاه دو محفظه‌ایآزمون‌گر نیاز به انتخاب اجباری دارد، در حالی که دردستگاه سه محفظه‌ای یک منطقه انتخاب خنثی را نیز بین اتاق‌های آزمایشی ارائه می‌دهند و بر اساس انتخاب حیوان آزمون به صورت تصادفی آغاز می‌شود [۳۷].

۲-۲- بیان ترجیح مکان شرطی به عنوان مدل "عود"

اولین بار در سال ۲۰۰۰ دستگاه ترجیح مکان شرطی به‌منظور مدل‌سازی پدیده عود به ار گرفته شد. در این مدل به دنبال تزریق دوز یادآور در حیوان پس از طی دوره خاموشی، بازگشت به ترجیح مکانی ارزیابی می‌شود [۳۸]. این مدل دارای چند فاز است: در فاز اول، که اغلب به عنوان "فاز آماده‌سازی" نامیده می‌شود، حیوان اجازه دارد آزادانه در دستگاه حرکت کند و زمان صرف شده در هر محفظه برای ارزیابی ترجیح اولیه حیوان به هر محفظه محاسبه می‌شود. سپس، درفاز دوم یا "فاز شرطی‌سازی"، در جلسات متناوب، حیوان هموارهماده اعتیادآوررا در یک محفظه از جعبه و سالین را در محفظه‌های دیگر دریافت می‌کند، تعداد جلسات قرار گرفتن در محفظه مرتبط با ماده اعتیادآور یا سالین بر اساس پروتکل‌های مختلف متفاوت است. پس ازجلسات شرطی‌سازی، در فاز سوم به حیوان اجازه داده می‌شود، بدون هیچ مداخله دارویی، آزادانه در دستگاه حرکت کند و زمان صرف شده در محفظه مرتبط با دارو به عنوان پارامتری مهم از اثرات پاداشی ناشی از دارو محاسبه می‌شود که به آن "فاز آزمون" اطلاق می‌شود. حیوان معمولاً زمان بیشتری را در محیط همراه با دارو می‌گذراند و طبق تعریف به این پاسخ "ترجیح مکان شرطی" گفته می‌شود. سپس در فاز چهارم پاسخ ترجیح مکان شرطی به‌دست آمده، با ترجیح کمتر حیوان به محفظه مرتبط با ماده

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]



شکل ۳- نمایش شماتیک دستگاه ترجیح مکان شرطی.

اعتیادآوردر طی روزهای متوالی به دست می‌آید که به این مرحله "فاز خاموشی[13]" گفته می‌شوند. در فاز پنجم هنگامی که CPP خاموش شده است، با تزریق ماده اعتیادآور با دوز کمتراز قبل به حیوان یا قرار دادن حیوان در معرض شرایط همرا ه با استرس، CPP دوباره بازیابی می‌شود. به این معنا که حیوان از نظر زمان سپری شده در جعبه، آن محفظه ای را ترجیح می‌دهد که در طول جلسات شرطی‌سازی با ماده اعتیادآورمرتبط بوده و به آن "فاز بازگردانی"[14] گفته می‌شود [۷].

۳-۲- مراحل اصلی انجام کار

مرحله آماده‌سازی یا قبل از شرطی‌سازی

مرحله آماده‌سازی[15] یک الی سه روز به طول می‌انجامد و به منظور سازگاری و آشنایی حیوان با دستگاه و کاهش استرس‌های مرتبطبا جابجایی، تزریق و قرارگرفتن حیوان در محفظه‌ها صورت

[13] Extinction
[14] Reinstatemnet
[15] Pre-test

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

می‌گیرد. در این مرحله، به حیوان در زمانی مشخص فرصت داده می‌شود تا آزادانه دستگاه را کاوش کند و زمان صرف شده در هر محفظه برای تعیین ترجیح اولیه به هر محفظه ثبت می‌شودود [۳۹]. علاوه بر این، در مرحله عادت‌کردن میزان ترجیح ابتدایی حیوان به هر یک از محفظه‌های دستگاه و یا ترجیح برابر به هر دو محفظه مورد ازریابی قرار می‌گیرد بر این اساس می‌توان جعبه CPP را به گونه‌ای طراحی کرد که حیوان ترجیح اولیه به هیچ یک از محفظه‌ها بروز نداده (طراحی بی‌طرفانه[16]) یا حیوان ترجیحی برای یک محفظه نسبت به محفظه دیگر نشان دهد (طراحی با سوگیری خاص[17]). در طراحی با سوگیری خاص، تجویز ماده اعتیادآور می‌تواند با محفظه ترجیحی یا غیرترجیحی همراه شود، طراحی‌های بی‌طرفانه عموماً به‌طور گسترده‌تر مورد استفاده قرار گرفته‌اند، زیرا طراحی با سوگیری خاص مستعد نتایج مثبت کاذب استو برای نشان دادن این امر که ترجیح مکان تنها توسط ویژگی‌های پاداش‌دهنده دارو ایجاد می‌شود، نیاز به گروه‌های کنترل جداگانه (vehicle) می‌باشد. در این فاز ابتدا حیوان را در اتاقک سوم و یا همان محفظه شروع قرار داده و با بالا بردن درب گیوتینی که دو محفظه را از هم جدا کرده، به حیوان اجازه داده می‌شود در جعبه به مدت ۱۵ دقیقه آزادانه کاوش کند. زمان سپری شده توسط حیوان در هر یک از دو محفظه به طور جداگانه ثبت می‌شود تا ترجیح اولیه حیوان به هر یک از محفظه‌ها محاسبه گردد. در طراحی‌های بی طرفانه حیواناتی که در این مرحله ترجیح مشخصی برای یک محفظه نشان می‌دهند (که شامل سپری کردن بیش از ۶۰۰ ثانیه در یک محفظه می‌باشد) از مرحله بعدی (شرطی‌سازی) آزمایش کنارگذاشته می‌شوند. بین نوبت‌های قراردادن هرحیوان، درو دیواره‌های محفظه‌ها را با دستمال کاغذی مرطوب پاک کرده تا ادرار یا مدفوع حیوانات قبلی از بین برود.

مرحله شرطی‌سازی

روش استاندارد برای شرطی‌سازی مکانی با دارو، شامل جلسات متناوبی از تزریق ماده اعتیادآور و تزریق vehicle می‌باشد. بدین‌صورت که به دنبال تزریق ماده اعتیادآور، حیوان در یک محفظه مشخص قرار داده می‌شود و در جلسه بعدی بعد از تزریق vehicle حیوان را در محفظه مقابل می‌گذاریم. این کار به صورت متناوب انجام می‌شود. تعداد جلسات این فاز می‌تواند از یک تا ۶ جلسه متفاوت بوده و به نوع ماده و دوز ماده اعتیادآور و روش تزریق بستگی دارد. اگرچه رایج‌ترین تعداد جلسات شرطی‌سازی چهار جلسه است، نشان داده شده است بیان CPP تنها با یک جلسه شرطی شدن با مورفین، هروئین یا بتا آندورفین هم ایجاد می‌شود. رایج‌ترین مدت زمان قرارگرفتن حیوان در دستگاه به‌دنبال تزریق ماده اعتیادآور (مرتبط‌شدن) ۳۰ دقیقه است و می‌تواند بسته به نوع دارو از ۴ تا ۱۲۰ دقیقه متفاوت باشد. مدت زمان مرتبط‌شدن تا حدی با نیمه عمر داروی مورد استفاده برای شرطی‌سازی مربوط است. مواد اعتیادآوری که نیمه عمر کوتاه‌تری دارند، معمولاً با یک محفظه برای مدت زمان کمتری مرتبط می‌شوند (مثلاً با کوکائین حیوان۲۰ تا ۳۰ دقیقه در محفظه قرار می‌گیرد) در حالی که مواد اعتیادآور با نیمه عمر طولانی‌تر برای مدت بیشتری در یک محفظه مرتبط می‌شوند (مثلاً برای مورفین حیوان ۳۰-۱۲۰ دقیقه در محفظه قرار می‌گیرد). در مرحله شرطی‌سازی بعد از تزریق محرک غیرشرطی (ماده اعتیادآور)، حیوان در یک محفظه قرار می‌گیرد. در جلسات متناوب، محفظه دیگر با تزریق سالین همراه می‌شود تا این اطمینان حاصل شود که حیوان به صورت مشابه در هر دو محفظه قرار می‌گیرد. توجه به این نکته ضروری است که درطی شرطی‌سازی، در مدل CPP برخلاف روش خودتجویزی حیوانات به‌صورت منفعلانه محرک غیرشرطی را دریافت می‌کنند. اگر طراحی با سوگیری خاص استفاده شود، برای شرطی‌سازی بعد از تزریقماده اعتیادآور، حیوان در محفظه‌ای قرار می‌گیرد که در روز آماده‌سازی ترجیح کمتری نشان داده‌است. اگر از روش بی‌طرفانه استفاده شود بعد از تزریق دارو برای شرطی‌سازی حیوانات به صورت تصادفی در یکی از دو محفظه جعبه قرار می‌گیرند.

فاز آزمون

این مرحله دقیقاً مانند مرحله فاز آماده‌سازی انجام می‌گردد. بدون دریافت هیچ تزریقی، حیوان را در محفظه شروع قرار داده و درب گیوتینی جداکننده دو محفظه را بالا برده و به حیوان اجازه داده می‌شود هر دو محفظه را به مدت ۱۵ دقیقه آزادانه کاوش کند. مدت زمان سپری شده توسط حیوان در هر یک از دو محفظه در روز آزمون به‌طور جداگانه ثبت شده است. بین قراردادن هر حیوان، درها و دیواره‌های محفظه‌ها را با دستمال کاغذی مرطوب پاک کرده تا ادرار یا مدفوع حیوان قبلی از بین

[16] Un-biased

[17] biased

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

برود. داده‌های CPP به روش‌های مختلف محاسبه می‌شود: (۱) به‌صورت اختلاف زمان سپری شده در محفظه‌ای که با دارو در روز تست مرتبط بوده است منهای زمان سپری شده در محفظه مرتبط با دارو (همان محفظه) در روز آماده‌سازی و (۲) به‌صورت اختلاف زمان سپری شده در محفظه‌ای که با دارو مرتبط بوده منهای زمان سپری شده در محفظه مرتبط با سالین در روز آزمون.

فاز خاموشی

خاموشی در شرطی‌شدن پاولوفی به کاهش شدت پاسخ شرطی بدون حضور محرک غیرشرطی (دارو) گفته می‌شود. بنابراین فاز خاموشی با کاهش میزان زمان سپری شده در محفظه‌ای که قبلا با تزریق دارو همراه بوده، ارزیابی می‌شود. تا جایی که حیوان هیچ ترجیحی برای یک محفظه نسبت به دیگری نشان ندهد، یا به ترجیح اولیه در روز پیش از شرطی‌شدن خود باز گردد [۴۰]. دو روش برای القاء فاز خاموشی در مدل CPP استفاده می‌شود. در روش اول، مشابه فاز آزمون هر روز از حیوان گرفته می‌شود، بدین‌صورت که به حیوان دسترسی به کل دستگاه در غیاب دارو داده شده و تا زمانی که ترجیح به محفظه جفت شده با دارو کاهش یابد. این آزمون ادامه پیدا می‌کند. درروش‌دیگر، بعد از ایجاد CPP در روشی مشابه شرطی‌سازی، حیوان در هر یک از محفظه‌ها قرار می‌گیرد اما در هر دو محفظه vehicle/سالین را دریافت می‌کند. در طی چند روز، پس از جفت شدن هر محفظه با vehicle/سالین آزمون CPP انجام می‌گردد تا اطمینان یابیم ترجیح مکانی دیگر مشاهده نمی‌شود. در روش اول انجام هر روزه تست، منجر به کاهش تدریجی در بیان CPP طی چند روز می‌شود. در روش دوم اطلاعاتی در مورد خاموشی در طی چلسات به دست نمی‌آید و خاموشی پس از جلسات متعدد بعد از مرتبط با vehicle/سالین در یک آزمون مجزا ارزیابی می‌شود. به طور کلی هر یک از این روش‌ها منجر به خاموشی ترجیح مکان وابسته به محیط می‌گردد که ناشی از اثرات پاداشی داروی اصلی است. CPP القاء شده ناشی از مواد، زمانی که هیچ روش مداخله‌ای در محیط آزمون وجود نداشته باشد و در نبود فازخاموشی می‌تواند برای مدت طولانی دست نخورده باقی بماند و خاموش نشود. به‌عنوان مثال، CPP ناشی از کوکائین تا ۴ هفته وCPP ناشی از مورفین حداقل به مدت ۶ هفته دوام می‌آورد. همچنین فواصل بین تست‌های خاموشی نیز بر میزان خاموشی CPP تأثیر می‌گذارد.

فاز بازگردانی

این فاز، بازگشت به پاسخ‌های شرطی بعد از مرحله خاموشی می‌باشد. در دستگاه CPP بازگشت زمانی مشاهده می‌شود که CPP خاموش شده توسط دوز پایین‌تر ماده مخدر مجددا بازیابی می‌شود و به‌عنوان افزایش زمان سپری شده در محفظه‌ای که قبلا با دارو جفت بوده است، اندازه‌گیری می‌شود. سایر محرک‌های غیرداورویی از جمله قرارگرفتن در معرض عوامل استرس زا نیز منجر به بازگشت CPP می‌شوند. یک روز پس از تایید فاز خاموشی، آزمون بازگردانی انجام خواهد شد. بدین صورت که از همان روش روز آزمون استفاده می‌شود، با این تفاوت که به حیوانات دوز یادآور ماده اعتیادآور تزریق می‌شود و ترجیح مکان شرطی همانند روز آزمون محاسبه می‌شود. این پدیده می‌تواند بازتابی خاص از بازگشت مجدد به رفتار مصرف مواد باشد که معمولاً در افراد وابسته به مواد مشاهده می‌شود.

۳- محدودیت مدل‌های جانوری

مدل‌هایی که در بالا توضیح داده شد محدودیت‌های آشکاری دارند (جدول ۱) زیرا اعتیاد انسان به استفاده از مواد اعتیادآور علی‌رغم پیامدهای نامطلوب فوری یا تأخیری، با تکرار چرخه افزایش مصرف مواد در طی زمان و انتخاب بین مصرف مواد و پرهیز از آن مشخص می‌شود. علاوه‌براین تمام رفتارهای اعتیادآورممکن است با فرایندهای شناختی مختص انسان تعدیل شوند. محدودیت بسیاری از مطالعات منتشر شده با استفاده ازروش خود تجویزی-بازگردانی مواد اعتیادآور در این است که دسترسی روزانه به ماده اعتیادآور به طور موقت محدود می‌شود (بین ۱-۳ ساعت در روز) و به ندرت شامل انتخاب بین پاداش‌های ناشی از ماده اعتیادآور و مواد غدایی می‌شود. یکی از محدودیت‌ها در روش CPP بدین صورت است که قرارگرفتن در معرض ماده اعتیادآوردر مقایسه با انسان به صورت غیرارادی و به‌میزان کم است. علاوه بر این، باید در نظر گرفت که روش CPP و روش خودتجویزی هر یک جنبه‌های مختلف پاداش را ارزیابی کرده درنتیجه ویژگی‌های مختلف عود و رفتارهای اعتیادآور را بررسی می‌نمایند. در روش خود تجویزی رفتار مصرف

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

جدول ۱- خلاصه‌ای از مدل‌های رفتاری پیش‌بالینی مطالعه نوروبیولوژی اعتیاد وپدیده بازگشت

مدل	مزایا	محدودیت
ترجیح مکان شرطی	• روز تست بدون مصرف ماده مخدر ارزیابی می‌شود • هر دو ویژگی‌های پاداشی و تنفری ماده مخدر قابل ارزیابی است	• کاربرد این روش تنها منحصر به مواد مخدر نیست • به توانایی حرکتی حیوان متکی است • تجویز ماده مخدر توسط آزمون گر انجام می‌شود
تجویز خودبه خودی	• تجویز ماده مخدر توسط خود حیوان انجام می‌شود • به طور قابل اعتماد تشدید رفتار مصرف ماده مخدر و عود را نشان می‌دهد	• جلسات آموزشی طولانی مدت نیاز است • رفتار اجباری مصرف مواد مخدر را نشان نمی دهد

ماده اعتیادآور[18] مدل‌سازی می‌شود و ویژگی‌های اولیه پاداشی مواد را ارزیابی می‌کند. درحالی‌که در روش CPP نشانه‌های برانگیخته مصرف مواد مدل‌سازی می‌شود و ارزش انگیزشی نشانه‌های مرتبط با مواد اعتیادآور را برای حفظ رفتارهای اعتیادآور اندازه‌گیری می‌شود. در مدل بازگردانی با استفاده از دستگاه خودتجویزی بعد از یک دوره خاموشی، رفتاری مشخص (مصرف ماده اعتیاد آو) در حیوان بازیابی می‌شود درحالی‌که در مدل بازگشت بااستفاده‌از دستگاه ترجیح مکان شرطی بروز مجدد رفتار جستجوگرایانه به محیط مرتبط با ماده مخدر مدل‌سازی می‌شود [۴۱].

نتیجه‌گیری

در این بررسی، مروری بر دو مدل حیوانی انجام شد که در طول سال‌ها برای مطالعه پدیده "بازگردانی" مصرف ماده مخدر مورد استفاده قرار گرفته‌اند.در حال حاضر، اکثریت قریب به اتفاق مقالات منتشر شده مطالعاتی هستند که در آن‌ها به‌کارگیری دوز یادآور ماده مخدر و به میزان کمتر استرس و نشانه‌های محیطی برای القاء بازگردانی و شناسایی مکانیسم‌های جستجوی مواد مخدر استفاده شده است. یک سوال اساسی برای مطالعات آینده این است که آیا استفاده از مدل‌های دیگر عود، که بتوانند شرایط مشابه به پرهیز در انسان را تقلید کنند، به بینش‌های جدیدی در مورد مکانیسم‌های عصبی دارویی در پدیده عود و متعاقبا شناسایی داروهای جدید برای پیشگیری از عود منجر خواهد شد یا خیر.

سپاسگزاری

این مقاله با حمایت مالی صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران کشور و دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس صورت پذیرفته است. بدین وسیله مجریان طرح از این مرکز کمال تشکر را ابراز می‌دارند.

ملاحظات مالی

این مقاله با حمایت ملی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس و صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران کشور (طرح شماره ۴۰۲۰۶۸۷) صورت پذیرفته است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ن.آ و ش.ه.: طراحی و نگارش مقاله؛ ح. ع. و س.س: طراحی، نظارت و ویرایش.

[18] Taking behavior

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

فهرست منابع

1. Fattore L, Fadda P, Antinori S, Fratt W, Role of opioid receptors in the reinstatement of opioid-seeking behavior: an overview. ***Methods Mol Biol*** 1230 (2015) 281-293.
2. Duka T, Crombag HS, Stephens DN, Experimental medicine in drug addiction: towards behavioral, cognitive and neurobiological biomarkers. ***J Psychopharmacol*** 25 (2011) 1235-1255.
3. Yahyavi-Firouz-Abadi N, See RE, Anti-relapse medications: preclinical models for drug addiction treatment. ***Pharmacol Ther*** 124 (2009) 235-247.
4. Kirshenbaum AP, Olsen DM, Bickel WK, A quantitative review of the ubiquitous relapse curve. ***J Subst Abuse Treat*** 36 (2009) 8-17.
5. Hendershot CS, Witkiewitz K, George WH, Marlatt GA, Relapse prevention for addictive behaviors. ***Subst Abuse Treat Prev Policy*** 6 (2011) 17.
6. Lynch W, Nicholson KL, Dance ME, Morgan RW, Foley PL, Animal models of substance abuse and addiction: implications for science, animal welfare, and society. ***Comp Med*** 60 (2010) 177-188.
7. Scherma M, Fattore L, Fratta W, Fadda P, Conditioned place preference (CPP) in rats: from conditioning to reinstatement test. ***Methods Mol Biol*** 2201(2021) 221-229.
8. Green TA, Bardo MT, Opposite regulation of conditioned place preference and intravenous drug self-administration in rodent models: Motivational and non-motivational examples. ***Neurosci Biobehav Rev*** 116 (2020) 89-98.
9. Venniro M, Banks ML, Heilig M, Epstein DH, Shaham Y, Improving translation of animal models of addiction and relapse by reverse translation. ***Nat Rev Neurosci*** 21 (2020) 625-643.
10. Aguilar MA, Rodríguez-Arias M, Miñarro J, Neurobiological mechanisms of the reinstatement of drug-conditioned place preference. ***Brain Res Rev*** 59 (2009) 253-277.
11. Yan Y, Nabeshima T, Mouse model of relapse to the abuse of drugs: procedural considerations and characterizations. ***Behav Brain Res*** 196 (2009) 1-10.
12. Epstein DH, Preston KL, Stewart J, Shaham Y, Toward a model of drug relapse: an assessment of the validity of the reinstatement procedure. ***Psychopharmacology (Berl)*** 189 (2006) 1-16.
13. Sanchis-Segura C, Spanagel , Behavioural assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: an overview. ***Addict Biol*** 11 (2006) 2-38.
14. Reiner DJ , Fredriksson I, Lofaro OM, Bossert JM, Shaham Y, Relapse to opioid seeking in rat models: behavior, pharmacology and circuits. ***Neuropsychopharmacology*** 44 (2019) 465-477.
15. Shaham Y, Stewart SEJ, Stress-induced relapse to heroin and cocaine seeking in rats: a review. ***Brain Res Rev*** 33 (2000) 13-33.
16. Zhou W , Zhang F, Liu H, Tang S, Lai M, Zhu H, Kalivas PW, Effects of training and withdrawal periods on heroin seeking induced by conditioned cue in an animal of model of relapse. ***Psychopharmacology*** 203 (2009) 677-684.
17. Everitt BJ, Dickinson A, Robbins TW, The neuropsychological basis of addictive behaviour. ***Brain Res Rev*** 36 (2001) 129-138.
18. Robbins TW, Everitt B, Limbic-striatal memory systems and drug addiction. ***Neurobiol Learn Mem*** 78 (2002) 625-636.
19. Wingo T, Nesil T, Choi JS, Li MD, Novelty seeking and drug addiction in humans and animals: from behavior to molecules. ***J Neuroimmune Pharmacol*** 11 (2016) 456-470.
20. Thompson T, Griffiths R, Pickens R, Behavioral variables influencing drug self-administration by animals: Implications for controlling human drug use. In: Goldberg L, Hoffmeister F, eds, Psychic Dependence: Definition, Assessment in Animals and Man Theoretical and Clinical Implications. Berlin: Springer, 1973: 88-105.
21. Stretch R, Gerber GJ, Wood SM, Factors affecting behavior maintained by response-contingent intravenous infusions of amphetamine in squirrel monkeys. ***Can J Physiol Pharmacol*** 49 (1971) 581-589.
22. Wit D, Stewart J, Reinstatement of cocaine-reinforced responding in the rat. ***Psychopharmacology*** 75 (1981) 134-143.
23. Kaufman M, Lewis MJ, Early housing experience modifies morphine self-administration and physical dependence in adult rats. ***Addict Behav*** 9 (1984) 235-243.
24. Ucha M, Coria SM, Núñez AE, Santos-Toscano R, Martínez DR, Fernández-Ruiz J, Higuera-Matas A, Ambrosio E, Morphine self-administration alters the expression of translational machinery genes in the amygdala of male Lewis rats. ***J Psychopharmacol*** 33 (2019) 882-893.
25. Swain Y, Muelken P, LeSage MG, Gewirtz JC, Harris AC, Locomotor activity does not predict individual differences in morphine self-administration in rats. ***Pharmacol Biochem Behav*** 166 (2018) 48-56.
26. Cooper SE, Wood RI, Androgens and opiates: testosterone interaction with morphine self-administration in male rats. ***Neuroreport*** 25 (2014) 521-526.
27. Fattore L, Spano MS, Cossu G, Deiana S, Fratta W, Cannabinoid mechanism in reinstatement of heroin-seeking after a long period of abstinence in rats. ***Eur J Neurosci*** 17 (2003) 1723-1726.
28. Fattore L, Spano S, Cossu G, Deiana S, Fadda P, Fratta W, Cannabinoid CB1 antagonist SR 141716A attenuates reinstatement of heroin self-administration in heroin-abstinent rats. ***Neuropharmacology*** 48 (2005) 1097-1104.
29. Spano MS, Fattore L, Fratta W, Fadda P, The GABAB receptor agonist baclofen prevents heroin-induced reinstatement of heroin-seeking behavior in rats. ***Neuropharmacology*** 52 (2007) 1555-1562.
30. Bouton ME, Context and behavioral processes in extinction. ***Learn Mem*** 11 (2004) 485-494.
31. Havermans RC, Jansen AT, Increasing the efficacy of cue exposure treatment in preventing relapse of addictive behavior. ***Addict Behav*** 28 (2003) 989-994.
32. Ballesteros-Yáñez I, Ambrosio E, Benavides-Piccione R, Pérez J, Torres I, Miguéns M, García-Lecumberri C, DeFelipe J, The effects of morphine self-administration on cortical pyramidal cell structure in addiction-prone lewis rats. ***Cereb Cortex*** 17 (2007) 238-249.
33. [33] Van Ree JM, Slangen JL, de Wied D, Intravenous

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

self-administration of drugs in rats. ***J Pharmacol Exp Ther*** 204 (1978) 547-557
34. Bardo M.T, Bevins RA, Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? ***Psychopharmacology (Berl)*** 153 (2000) 31-43.
35. Wu PH, Schulz KM, Advancing addiction treatment: what can we learn from animal studies? ***ILAR J*** 53 (2012) 4-13.
36. Huston JP, de Souza Silva MA, Topic B, Müller CP, What's conditioned in conditioned place preference? ***Trends Pharmacol Sci*** 34 (2013) 162-166.
37. [Simkevich MJ, Campbell RR, WhitE AO, Examining cocaine conditioning place preference in mice. ***Bio Protoc*** 10 (2020) e3595.
38. Mueller D, Stewart J, Cocaine-induced conditioned place preference: reinstatement by priming injections of cocaine after extinction. ***Behav Brain Res*** 115 (2015) 39-47.
39. Cunningham CL, Gremel CM, Groblewski PA, Drug-induced conditioned place preference and aversion in mice. ***Nat Protoc*** 1 (2006) 1662-1670.
40. Mueller D, Wit H, Conditioned place preference in rodents and humans. ***Neuromethods*** 50 (2010) 133-152.
41. Bardo MT, Horton DB, Yates JR, Conditioned Place Preference as a Preclinical Model for Screening Pharmacotherapies for Drug Abuse. In: Markgraf CG, T.J. Hudzik TJ, Compton DR, eds, Nonclinical Assessment of Abuse Potential for New Pharmaceuticals. Boston: Academic Press, 2015: 151-196

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

Review paper

Examining two practical methods for modeling relapse in preclinical studies

Niloofar Aghajani[1#], Shiva Hashemizadeh[2#], Hossein Azizi[1*], Saeed Semnanian[1,2*]

[1]*Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran*
[2]*School of Cognitive Sciences, Institute for Research in Fundamental Sciences, IPM, Tehran, Iran*

Received: 6 July 2023 Accepted: 26 September 2023

Abstract

Drug addiction is a recurring chronic disease characterized by repeated and compulsive drug use and seeking behavior, despite awareness of its negative consequences. Relapse, which refers to a person's return to old patterns of behavior and drug use after a period of abstinence, is a significant concern in addiction treatment. One of the main concerns in addiction treatment is the high rate of relapse, even during a short period after withdrawal. It is common for individuals to experience relapse shortly after completing treatment. Exposure to the drug itself, drug-related cues and coping with stress are three factors induce relapse. To investigate and address the issue of relapse, significant efforts have been made to develop extinction-reinstatement models in laboratory animals. Modeling a human psychological disorder such as addiction in animals is not possible due to its complexity, laboratory animals can be used to simulate human psychological issues objectively and behaviorally, with measurable parameters. Over the past decades, animal models of relapse have been developed to investigate and address this neurobiological phenomenon. These models primarily focus on seeking behavior and drug taking, using methods such as spontaneous administration of substances and conditional place preference. This review article provides description of these two main models in relation to the "reinstatement" phenomenon.

Keywords: Addiction, Relapse, Drug self-administration, Conditioned place preference

Please cite this article as follows:

Aghajani N, Hashemizadeh S, Azizi H, Semnanian S, Examining two practical methods for modeling relapse in preclinical studies. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 7 (2023) 95-108.

*Corresponding authors:
azizih@modares.ac.ir (ORCID: 0000-0001-8489-0861)
ssemnan@modares.ac.ir (ORCID: 0000-0002-8987-3291)
#First authors

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]