

## Animal Models of Addiction: A Review

Hamed Ghazvini<sup>1</sup>, Seyedeh Masoumeh Seyedhosseini Tamijani<sup>2</sup>, Raheleh Rafeaiee<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuroscience, Faculty of Advanced Medical Sciences, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup>Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

### Article Info:

Received: 10 Nov 2021

Revised: 16 Feb 2022

Accepted: 12 Apr 2022

## ABSTRACT

**Introduction:** The study of neural and cognitive pathways in addiction is one of the most important challenges of neuroscience. Addictive drugs stimulate the reward circuits, motivation, euphoria, cognitive changes, and motor activity. Several studies have shown that mesocorticolimbic pathway activity plays an important role in cognition and behavior activated by natural rewards and addictive substances. There is a significant relationship between substance-seeking behavior and decision-making, attention, learning, memory, reward, and substance use. The development of animal models of addiction is essential to our understanding of the substance addiction mechanisms and the cognitive symptoms that result from the continuation of addiction. In this study, we reviewed the various animal models of addiction and their contribution to our understanding of the pathophysiological mechanisms. **Conclusion:** According to different routes of drug abuse in humans, there are different types of animal models that include different paradigms, such as inhaled, oral, and intravenous. Intracranial self-stimulation and conditioned animal models based on drug reward attempt to understand the neurobiological basis of addiction and subsequent drug-induced cognitive impairments. Conditioned place preference is one of the more widely used models to study the rewarding properties of drugs in the context of reward-related learning and measures an animal's ability to predict future rewards. Recently, these animal models have been used to simulate drug addiction to provide new perspectives for studying different phenomena, such as extinction, relapse, compulsive drug-seeking behavior, withdrawal syndrome, and drug-induced cognitive impairments. In summary, these innovations in animal modeling have allowed us to improve our knowledge of drug addiction and the biological basis of addiction-related cognitive disorders in the future.

### Keywords:

1. Substance-Related Disorders
2. Models, Animal
3. Reward

\*Corresponding Author: Raheleh Rafeaiee

Email: [rahele.rafaiee@gmail.com](mailto:rahele.rafaiee@gmail.com)

## انواع مدل‌های حیوانی اعتیاد: مقاله مروری

حامد قزوبنی<sup>۱</sup>، سیده معصومه سید حسینی تمیجانی<sup>۲</sup>، راحله رفائی<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup>گروه علوم اعصاب، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران  
<sup>۲</sup>مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، پژوهشکده اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

## اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۲۳ فروردین ۱۴۰۱

اصلاحیه: ۲۷ بهمن ۱۴۰۰

دریافت: ۱۹ آبان ۱۴۰۰

## چکیده

**مقدمه:** مطالعه بر روی مسیرهای عصبی و شناختی در حوزه اعتیاد یکی از مهم‌ترین چالش‌های علوم اعصاب است. داروهای اعتیادآور موجب تحریک مدار پاداش، انگیزش، سرخوشی، تغییرات شناختی و فعالیت حرکتی می‌گردند. مطالعات متعدد نشان داده‌اند فعالیت مسیر مزوکورتیکولیمبیک که نقش مهمی در شناخت و رفتار دارد، توسط پاداش‌های طبیعی و داروهای اعتیادآور فعال می‌شود. بین رفتار موادجویانه و تصمیم‌گیری، توجه، یادگیری، حافظه، پاداش و مصرف مواد رابطه معنی‌داری وجود دارد. توسعه مدل‌های حیوانی اعتیاد یک عامل ضروری برای درک ما از مکانیسم‌های اعتیاد به مواد و علایم شناختی ناشی از تداوم آن است. در این مطالعه، ما انواع مدل‌های حیوانی اعتیاد و ارتباط آنها با درک پاتوفیزیولوژی مکانیسم‌ها را مرور نمودیم. **نتیجه‌گیری:** با توجه به روش‌های مختلف مصرف موادمخدر در انسان، انواع مدل حیوانی وجود دارد که شامل پارادایم‌های مختلفی نظیر خودتجویزی استنشاقی، خوراکی و وریدی هستند. مدل‌های خودتحریکی داخل‌جمجمه‌ای و مدل‌های حیوانی شرطی شده مبتنی بر پاداش موادمخدر، سعی در درک اساس نوروبیولوژیکی اعتیاد و اختلالات شناختی پس از مصرف موادمخدر دارند. ترجیح مکان شرطی یکی از مدل‌های پرکاربرد برای بررسی ویژگی‌های پاداش دهی موادمخدر است که مرتبط با یادگیری وابسته به پاداش بوده و توانایی حیوان را برای پیش‌بینی پاداش در آینده ارزیابی می‌کند. اخیراً، این مدل‌های حیوانی به منظور شبیه‌سازی اعتیاد به موادمخدر بکار می‌روند تا منظرهای جدیدی برای مطالعه پدیده‌هایی نظیر خاموشی، بازگشت، رفتار موادجویانه اجباری، سندرم محرومیت و اختلالات شناختی ناشی از اعتیاد فراهم نمایند. به طور خلاصه، این نوآوری‌ها در ایجاد مدل‌های حیوانی اجازه توسعه دانش اعتیاد و بررسی مبانی بیولوژیک اختلالات شناختی مرتبط با اعتیاد در آینده را به ما می‌دهند.

## واژه‌های کلیدی:

- ۱- اختلالات مرتبط با مواد
- ۲- مدل‌های حیوانی
- ۳- پاداش

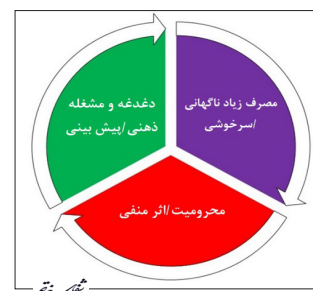
\*نویسنده مسئول: راحله رفائی

پست الکترونیک: rahelerafaie@gmail.com

## مقدمه

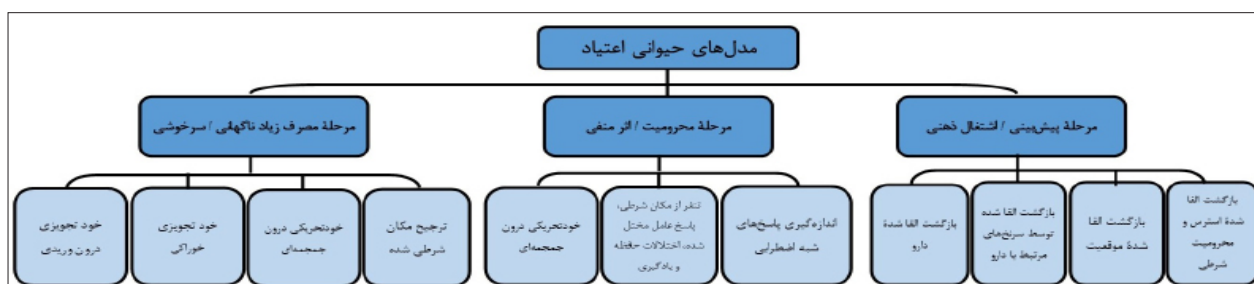
مصرف مواد را نیز ارزیابی نمایند. ابعاد تقویت و انگیزه، بخش‌های اصلی مدل‌های حیوانی اعتیاد می‌باشند. عوامل تقویت‌کننده، انگیزه مصرف اجباری مواد همراه با از دست دادن کنترل طی مصرف را ایجاد می‌کنند (۴). تقویت مثبت به‌عنوان رویدادی تعریف می‌شود که احتمال افزایش پاسخ را به دنبال دارد. مانند فردی که مواد مخدر را برای لذت بردن مصرف می‌کند. تقویت منفی به زمانی اطلاق می‌شود که حذف رویداد آزارنده، احتمال پاسخ را افزایش می‌دهد. مانند فردی که از مواد مخدر برای تسکین علائم آزاردهنده محرومیت استفاده می‌نماید (۵). اختلالات روانپزشکی در انسان دارای علائم روانی و علائم رفتاری می‌باشند. در واقع، مدل‌سازی برخی بیماری‌های روانپزشکی خاص مانند دزدی بیمارگونه<sup>۴</sup> و آزار جنسی که در انسان‌ها دیده می‌شوند، در حیوانات آزمایشگاهی دشوار است. از طرفی، اتکای مدل‌های حیوانی بر مشاهده رفتاری، تا حدودی مشکل اصلی مرتبط با مدل‌های حیوانی برخی اختلالات سایکوپاتولوژیک انسان را از بین می‌برد. با استفاده از مدل‌های حیوانی اعتیاد می‌توان اطلاعات ارزشمندی مرتبط با حوزه خاصی از اعتیادهای دارویی و رفتاری به دست آورد. البته برای این که مدل‌های حیوانی اعتیاد اعتبار و پایایی داشته باشند، بایستی از علائم و نشانه‌های خاص مرتبط با شرایط سایکوپاتولوژیک این اختلال پیروی نمایند. بنابراین، فقط علائم خاص و مشخصی در اعتیاد، در مطالعات حیوانی مورد توجه قرار می‌گیرند (۶، ۷). در این مقاله، علائم قابل مشاهده اعتیاد بر اساس مراحل سه‌گانه چرخه اعتیاد؛ مصرف زیاد ناگهانی/ سرخوشی، محرومیت/ اثر منفی و دغدغه مشغله ذهنی/ پیش‌بینی تقسیم‌بندی می‌شوند (تصویر ۲). علائم قابل مشاهده در مراحل یاد شده با معیارهای اعتیاد در کتاب راهنمای آماری و تشخیصی اختلالات روانی<sup>۵</sup> و مدل‌های آزمایشگاهی اعتیاد مطابقت دارند. آزمون‌های رفتاری که در مدل حیوانی ارزیابی می‌شوند، ممکن است مبتنی بر علائم خاصی از اختلال باشد اما باید به صورت عینی تعریف و به طور قابل اعتمادی مشاهده شوند. رفتاری که بررسی می‌شود ممکن است در هر دو وضعیت پاتولوژیک و غیر پاتولوژیک دیده شود اما دارای اعتبار پیش‌گویانه<sup>۶</sup> است. مثالی

اعتیاد استفاده مداوم از یک ماده با وجود مشکلات قابل توجه مربوط به آن است. اعتیاد دارای علائم شناختی، رفتاری و فیزیولوژیکی ویژه‌ای است که مهم‌ترین آن‌ها عبارتند: از دست دادن کنترل در محدود کردن مصرف، وجود حالت عاطفی منفی (ملالت، اضطراب، تحریک‌پذیری) در زمان فقدان ماده و اجبار به جست‌وجو برای مصرف آن است (۱). درک بخشی از مکانیسم‌های ایجاد اعتیاد به مصرف موادی خاص نظیر اوبیوئیدها، کوکائین و الکل از مطالعه مدل‌های حیوانی به دست آمده است. با وجود این که مدل‌های حیوانی اعتیاد که تاکنون ایجاد شده‌اند، هیچ یک به طور کامل با شرایط اعتیاد انسانی انطباق ندارند، اما وجود مدل‌های متفاوت، امکان بررسی مولفه‌های خاصی از فرایند اعتیاد را به پژوهشگران می‌دهند. در بعضی از این مدل‌ها، ابعاد روانشناختی اعتیاد نظیر تقویت مثبت و منفی ارزیابی می‌شود. در مدلی دیگر، مراحل متفاوتی از چرخه اعتیاد و در دیگر مدل‌ها علائم اعتیاد از دیدگاه روانپزشکی ارزیابی می‌شوند (۲). اعتیاد به مواد به صورت چرخه سه مرحله‌ای: ۱- مصرف زیاد ناگهانی/ سرخوشی<sup>۱</sup> و ۲. محرومیت/ اثر منفی<sup>۲</sup> و دغدغه و مشغله ذهنی/ پیش‌بینی (ولع مصرف)<sup>۳</sup> توصیف می‌شود (تصویر ۱) (۳).



تصویر ۱- مراحل چرخه اعتیاد

در حوزه مطالعات حیوانی، مطالعات اولیه بیشتر پیرامون بررسی مکانیسم‌ها در سیستم عصبی مرکزی و نواحی سیناپسی مورد توجه بوده است، جایی که مواد مخدر، آثار تقویت‌کننده مثبتی را به بار می‌آورد. اما مدل‌های حیوانی جدیدتر می‌توانند آثار تقویت‌کننده منفی وابستگی و چگونگی تطبیق سیستم عصبی مرکزی با



تصویر ۲- تقسیم‌بندی مدل‌های حیوانی اعتیاد بر اساس مراحل سه‌گانه چرخه اعتیاد در انسان

<sup>1</sup> Binge/Intoxication

<sup>2</sup> Withdrawal/Negative Affect

<sup>3</sup> Preoccupation/Anticipation (craving)

<sup>4</sup> Kleptomania

<sup>5</sup> Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)

<sup>6</sup> Predictive Validity

تحت بیهوشی عمومی انجام می‌شود. سپس حیوان آزمایشگاهی با فشار دادن اهرم فعال باعث تزریق ماده مخدر به خود می‌شود (تصویر ۳). از طرف دیگر تجویز داروهای که اثرات ماده مورد سوء مصرف را آنتاگونیست می‌کند، مانند نالوکسان یا نالتروکسان می‌توانند منجر به کاهش اثر تقویت‌کنندگی ماده مورد سوء مصرف شده و خودتجویزی این ماده را افزایش دهد. از این داروها عموماً در درمان مسمومیت با مورفین و نیز در برنامه ترک و کاهش عود به اعتیاد استفاده می‌شوند (۹، ۱۰). مطالعات نشان داده‌اند مقادیر کم تا متوسط آنتاگونیست گیرنده دوپامین، خودتجویزی کوکائین را افزایش می‌دهد و نشانگر آن است که مهار گیرنده دوپامین احتمال تقویت کوکائین را کاهش می‌دهد و بنابراین حیوان آزمایشگاهی مصرف خود را افزایش می‌دهد. بر عکس، آگونیست گیرنده دوپامین، خودتجویزی کوکائین را به شیوه‌ای مشابه کاهش می‌دهد و حاکی از آن است که آثار همزمان آگونیست رسپتورهای دوپامین و کوکائین روی خودتجویزی می‌تواند افزایشی باشد و این اثر احتمالاً به دلیل فعال‌سازی سوپسترای عصبی مشترک است (۱۱، ۱۲).

## ۲-۱- خودتجویزی استنشاقی

مدل حیوانی خودتجویزی استنشاقی، اغلب در مدل‌های حیوانی مصرف نیکوتین و متامفتامین ایجاد می‌شود. این مدل حیوانی، شامل استنشاق داوطلبانه<sup>۹</sup> و خودتجویزی استنشاقی است. در روش استنشاق داوطلبانه، حیوان آزمایشگاهی در قفسی قرار داده می‌شود که دارای دو قسمت است. این دو قسمت به وسیله یک راهرو و دری که با حرکت حیوان به راحتی باز می‌شود مرتبط‌اند. در یکی از این اتاق‌ها بخار ماده مخدر با غلظت ثابت و مشخصی به وسیله یک نبولایزر تامین می‌شود. پژوهشگران مدت زمانی که حیوانات آزمایشگاهی در اتاق استنشاق می‌گذرانند، اندازه‌گیری و ثبت می‌کنند. بدین ترتیب حیوانی که اعتیاد دارد مدت زمان بیشتری را برای استنشاق ماده مخدر در اتاق محتوی بخار ماده مخدر می‌گذراند. با سپری شدن روزهای متوالی، حیوان مصرف ماده مخدر را نیز با توقف بیشتر در اتاق استنشاق افزایش می‌دهد (۱۳). در روش خودتجویزی استنشاقی، به حیوانات آموزش داده می‌شود تا با فشردن یک اهرم بخار ماده مخدر را برای استفاده به دست آورند. با فشردن اهرم فعال محلول مخدر (به‌عنوان مثال متامفتامین) بر روی

خوب و درست در این مورد، استفاده گسترده و گاهی اشتباه از تقویت و پاداش مواد به‌عنوان مدل حیوانی اعتیاد می‌باشد. زیرا تقویت با مواد الزاماً منجر به اعتیاد نمی‌شود. برای مثال تمام مصرف‌کننده‌های الکل لزوماً معتاد به نوشیدن الکل نمی‌شوند. با این وجود خودتجویزی<sup>۷</sup> مواد توسط حیوانات آزمایشگاهی، اعتبار پیش‌گویانه‌ای برای مدل‌سازی مرحله مصرف زیاد ناگهانی/ سرخوشی اعتیاد در آنها داراست (۶).

## ۱- مدل‌های حیوانی مرحله مصرف زیاد ناگهانی/ سرخوشی چرخه اعتیاد

مطالعات نشان می‌دهند که انسان‌ها و حیوانات می‌توانند مصرف مواد مخدر را در شرایطی که هنوز وابستگی به آن ایجاد نشده کنترل کنند. در ابتدا، سوءمصرف با توجه به ویژگی‌های تقویت‌کننده مثبت مواد، شروع می‌شود. برخی حیوانات آزمایشگاهی رفتارهای مختلف بسیاری را جهت دستیابی به مواد، حتی وقتی که هنوز به آن وابسته نشده‌اند، انجام می‌دهند. سپس با ادامه مصرف مواد وابستگی ایجاد می‌شود. موادی که دارای آثار تقویت‌کننده مثبت می‌باشند، با استفاده از مدل‌های خودتجویزی (وریدی، استنشاقی و خوراکی)، کاهش آستانه تحریک مغز و ترجیح مکان شرطی شده<sup>۸</sup> در جوندگان ارزیابی می‌شوند که مشابه فرایند سوءمصرف موادی مانند الکل، کوکائین، هروئین در انسان‌هاست (۷). انتخاب روش تجویز ماده مخدر، بستگی به گونه، سویه، نوع ماده مخدر، فارماکوکینتیک ماده، مهارت پژوهشگر و محدودیت برنامه زمانی پژوهش متفاوت خواهد بود. بنابراین هنگام ایجاد مدل حیوانی اعتیاد و انتخاب روش مصرف و دوز ماده باید همه عوامل را در نظر گرفت.

## ۱-۱- خودتجویزی وریدی

مدل حیوانی خودتجویزی وریدی، ابزاری قوی برای کشف اساس نوروبیولوژیک تقویت مثبت است. خودتجویزی وریدی کوکائین و هروئین در جوندگان، الگویی قابل پیش‌بینی از رفتار را به وجود می‌آورد که در پژوهش‌های دارویی و نوروفارماکولوژیک به کار گرفته می‌شوند. با اجرای برنامه ساده‌ای مانند تقویت (که در آن فشار بر یک اهرم یا با یک تماس بینی در نقطه‌ای خاص منجر به گرفتن مواد می‌شود) مدل پایداری از خودتجویزی مواد مخدر با دسترسی محدود در حیوان آزمایشگاهی ایجاد می‌شود (۸، ۶). روش خودتجویزی وریدی مستلزم فیکس کردن کانول و کاتتر در ورید ژوگولر داخلی در گردن حیوان است که

<sup>7</sup> Self-administration

<sup>8</sup> Conditioned Place Preference (CPP)

<sup>9</sup> Voluntary Inhalation

پژوهشگران تلاش می‌کنند که بر مشکل تلخی مزه ماده مخدر (مانند تریاک) و الکل، در روزهای ابتدایی القای اعتیاد غلبه کنند. در این راستا، در ابتدا به حیوانات محلولی داده می‌شود که حاوی مقادیر خاصی از ماده شیرین‌کننده (معمولاً ساخارین) است. سپس به تدریج روزانه مقداری ماده شیرین‌کننده را کاهش می‌دهند و در نهایت شیرین‌کننده کاملاً حذف می‌شود. در ایجاد مدل حیوانی خودتجویزی خوراکی با تمام‌تامین که معمولاً مزه‌های آزاردهنده دارد و با ماده شیرین‌کننده نیز این مشکل قابل برطرف شدن نیست، با اضافه نمودن کینین به آب آشامیدنی حیوان، مزه محلول‌های موجود در دو بطری از نظر تلخی یکسان می‌شود (۱۸).

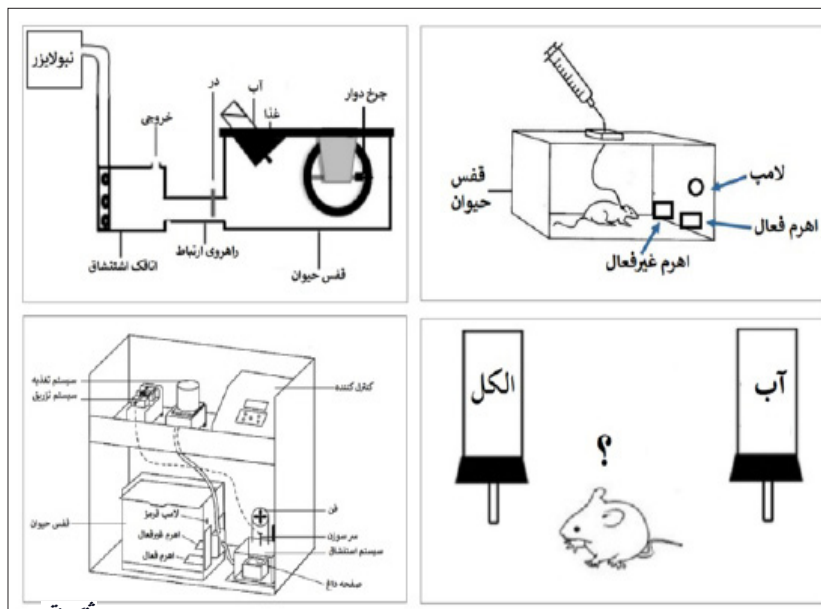
#### ۴-۱- خود تحریکی درون جمجمه‌ای

در این مدل حیوانی، ایجاد لذت با خود تحریکی پالس‌های الکتریکی (۶۰ هرتز در ۲۵۰ میلی ثانیه) با روش‌های متفاوت به بخش‌های زیادی از مغز حیوانات انجام می‌شود. قسمتی از مغز که بیشترین میزان خود تحریکی را دریافت می‌کند، دسته مغز جلویی میانی<sup>۱۳</sup> است (۱۹، ۲۰). خود تحریکی درون جمجمه‌ای به طور مستقیم مدارهای نورونی را فعال می‌کند که با تقویت کننده‌هایی مانند آب، غذا، روابط جنسی و مواد مخدر فعال می‌شوند و این فرضیه وجود دارد که ایجاد مدل حیوانی با روش خود تحریکی درون جمجمه‌ای می‌تواند سیستم مغزی درگیر در رفتارهای انگیزشی

یک صفحه داغ<sup>۱۰</sup> که در مجاورت قفس حیوان است می‌چکد و تبخیر می‌گردد. بخار حاصل از تبخیر ماده مخدر توسط یک فن به داخل قفس موش دمیده می‌شود (۱۴) (تصویر ۳). حیوان مصرف ماده مخدر را با افزایش دفعات فشردن اهرم فعال افزایش می‌دهد.

#### ۳-۱- خودتجویزی خوراکی

مدل حیوانی خودتجویزی خوراکی، اغلب در مدل حیوانی مصرف الکل ایجاد می‌شود. این مدل حیوانی، شامل روش انتخاب دو بطری<sup>۱۱</sup> و خودتجویزی عامل<sup>۱۲</sup> است. در روش انتخاب دو بطری، هر حیوان در یک قفس به صورت انفرادی با دو بطری حاوی محلول‌های متفاوت قرار داده می‌شود: یک بطری حاوی محلول الکل یا ماده مخدر و دیگری حاوی محلول جایگزین (اغلب آب) است (تصویر ۳). برای کاهش اثر انتخاب بطری به دلیل محل قرارگیری آن، هر روز جای دو بطری با یکدیگر جابه‌جا می‌شود. پژوهشگران بعد از هر جلسه آزمایش، به آسانی میزان مصرف هر بطری را اندازه‌گیری می‌کنند. سپس نسبت مصرف الکل یا ماده مخدر را نسبت به کل مصرف تعیین نموده و بدین شکل نسبت ترجیحی بطری محتوی الکل یا ماده مخدر محاسبه می‌شود (۱۵، ۱۶). در خصوص خودتجویزی الکل (با ماده مخدر محلول) به صورت عامل، به حیوانات آموزش داده می‌شود تا با فشردن یک اهرم، الکل را برای استفاده به دست آورند (۱۷). در روش خودتجویزی خوراکی



تصویر ۳- تصاویر شماتیک از انواع روش‌های ایجاد مدل‌های حیوانی اعتیاد. خود تجویزی تزریقی (تصویر سمت راست و بالا)، خودتجویزی خوراکی (تصویر سمت راست و پایین)، خودتجویزی استنشاقی (تصاویر سمت چپ)

<sup>10</sup> Hot Plate

<sup>11</sup> Two Bottle Choice

<sup>12</sup> Operant

<sup>13</sup> Medial Forebrain Bundle

شده یا تنفر از مکان شرطی به دست آید (۲۶، ۲۷).

## ۲- مدل‌های حیوانی مرحله محرومیت از مواد در چرخه اعتیاد

علائم فیزیکی محرومیت از مواد مخدر، اغلب خاص هر ماده می‌باشد. رفتارهای انگیزشی در زمان محرومیت از ماده که محرک شروع دوباره اعتیاد می‌باشند، در درک مکانیسم‌های نوروبیولوژیکی اعتیاد و عود، اعتبار بالایی دارند. چنین معیارهای انگیزشی به شدت به محرومیت از مواد حساس می‌باشند و ابزاری قوی برای بررسی مبنای نوروبیولوژیکی ابعاد انگیزشی وابستگی به مواد محسوب می‌شوند (۲۸). مدل‌های حیوانی آثار انگیزشی محرومیت از مواد، شامل تنفر از مکان شرطی شده، خودتحریکی درون مجموعه‌ای، آزمون ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع<sup>۱۶</sup>، آزمون میدان باز<sup>۱۷</sup> می‌شوند. هریک از این مدل‌ها می‌توانند ابعاد متفاوتی از رفتارهای اعتیادی که با مولفه‌های انگیزشی محرومیت مرتبط‌اند، بررسی نمایند. بعضی بازتاب اختلالات رفتاری در بیماری اعتیاد و بعضی دیگر بازتاب سندروم محرومیت از مواد می‌باشند (۲۹، ۳۰).

### ۲-۱- خودتحریکی درون مجموعه‌ای

در مدل‌های حیوانی محرومیت از تجویز مزمین مواد مخدر، آستانه خودتحریکی درون مجموعه‌ای افزایش می‌یابد (و آستانه پاداش کاهش می‌یابد) (۳۱). البته زمانی که مواد بر اساس این آستانه‌های پاداش ارزیابی می‌شوند، تفاوت‌های پایه احتمالی در سیستم‌های اپیویدی درون‌زا (به‌عنوان مثال تفاوت‌های مربوط به گونه و جنس) نیز باید مدنظر باشد. محرومیت از مواد متعددی آستانه خودتحریکی را تغییر می‌دهند، و موادی نیز تأثیر کمی دارند یا بدون تأثیر بر آستانه‌های خودتحریکی هستند مانند نیکوتین (۳۲، ۳۱).

### ۲-۲- تنفر از مکان شرطی، پاسخ عامل مختل شده، اختلالات حافظه و یادگیری

تنفر از مکان شرطی برای بررسی وضعیت انگیزشی به هنگام محرومیت از مواد یا بررسی اجتناب شرطی در محرک‌های محیطی جفت شده با محرومیت از مواد استفاده می‌شود. در ترجیح مکان شرطی گفته شد که حیوانات زمان بیشتری را در اتاقک جفت شده با مواد می‌گذرانند، در صورتی که حیوانات به طور قابل توجهی زمان بیشتری را در اتاقک مربوط به عدم مصرف

را آشکار نماید (۲۱). خودتجویزی مواد مخدر، آستانه خودتحریکی درون مجموعه‌ای را کاهش می‌دهد، بنابراین تحریک الکتریکی کمتری برای درک تحریک به‌عنوان پاداش در حیوان مصرف کننده لازم است. برعکس، محرومیت از دارو، آستانه پاداش را افزایش می‌دهد. به این معنی که تحریک بیشتری جهت درک پاداش نیاز است. مطالعات مختلف نشان داده‌اند بین پتانسیل سوء مصرف مواد و توانایی آنها در کاهش آستانه خود تحریکی درون مجموعه‌ای ارتباط وجود دارد (۲۲، ۲۳).

### ۵-۱- ترجیح مکان شرطی شده

ترجیح مکان شرطی شده و یا شرطی‌سازی مکانی، روندی غیر عامل است که آثار تقویت کننده مواد را با استفاده از شرطی‌سازی پاولوف به همراه دارد. برای ایجاد این مدل، حیوانات دو محیط مجزا را تجربه می‌کنند که یکی با شرط دریافت دارو همراه می‌باشد و در اتاقک دیگر که خنثی است، شرط دریافت دارو وجود ندارد. حیوان می‌تواند انتخاب کند که به هر دو محیط وارد و آنها را بررسی نماید. مدت زمانی که حیوان در اتاقکی که با مواد جفت شده است می‌گذراند، شاخص ارزش تقویت‌کنندگی ماده است (۲۴). حیوانات، ترجیحی شرطی شده را برای محیط مرتبط با ماده مخدر (که به‌عنوان تقویت‌کننده‌ای مثبت عمل می‌کند)، نشان می‌دهند، لذا زمان بیشتری را صرف محیطی که با شرط دریافت مواد جفت شده باشد می‌کنند. همچنین از محیطی که با شرایط آزاردهنده‌ای مانند محرومیت از مواد، جفت شده باشد، اجتناب می‌نمایند (پارادایمی که بی‌زاری یا تنفر از مکان شرطی شده<sup>۱۴</sup> نامیده می‌شود) (۲۵). راه‌های مختلف تجویز مواد برای ایجاد ترجیح مکان شرطی شده استفاده شده است. اما روشی که بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد، روش تزریق داخل صفاقی<sup>۱۵</sup> است. با این حال، روش‌های خوراکی، تزریق داخل وریدی و داخل مجموعه‌ای و تزریق زیرجلدی نیز استفاده شده است. از آنجایی که روش تجویز ماده مخدر می‌تواند بر شروع اثر، دوره زمانی جذب دارو و سطح خونی آن تأثیر بگذارد، لازم است که رابطه زمانی بین قرار گرفتن در معرض ماده و شرطی‌سازی در نظر گرفته شود. به‌عنوان مثال، در مطالعات مربوط به تجویز اتانول، فاصله زمانی بین مصرف اتانول و قرار گرفتن در فرایند شرطی‌سازی به طور جدی تعیین می‌کند که ترجیح مکان شرطی

<sup>14</sup> Conditioned Place Aversion (CPA)

<sup>15</sup> Intraperitoneal Injection (i.p)

<sup>16</sup> Elevated Plus Maze (EPM)

<sup>17</sup> Open Field Test

دارند. وقتی که حیوان به صورت تصادفی ردیاب را لمس می‌کند، شوک ملایمی به او وارد می‌شود. سپس موش، خرده‌های چوب را برای دفن ردیاب به کار می‌گیرد. زمانی که این پاسخ فعال مشاهده می‌شود و زمانی که طول می‌کشد تا حیوان شروع به دفن ردیاب نماید، همچنین زمان کلی که صرف دفن کردن می‌شود، تعداد دفعات دفن کردن و ارتفاع موادی که بر ردیاب قرار می‌گیرند، ثبت می‌شود. تمام این معیارها، بازتاب تهییج‌پذیری در این آزمایش می‌باشند (۴۴). ماز به‌علاوه‌ای مرتفع، برای ارزیابی مدل جستجوگرانه<sup>۲۴</sup> اضطراب است که با اندازه‌گیری میزان جستجو در دو بازوی مجزای باز و بسته، نحوه پاسخ حیوان را به یک رویکرد جدید یا شرایط اضطراب‌آور بررسی می‌کند. این ماز حدود ۶۰ سانتی‌متر از کف ارتفاع دارد و به شکل علامت به‌علاوه می‌باشد و متشکل از بازوهای دیواره‌دار و تیره و بازوهای باز و روشن است که در بخش میانی دارای تقاطع هستند. حیوان معمولاً در محل تقاطع و رو به‌سوی بازوی باز قرار می‌گیرد و سپس به او اجازه داده می‌شود تا آزادانه به سمت بازوی باز و یا بسته حرکت کند. حیوان مضطرب زمان کم‌تری را در بازوی باز می‌گذراند و مدت زمان بیشتری را صرف گذراندن در بازوهای بسته می‌کند. رفتار جونده در ماز به‌علاوه‌ای مرتفع بسیار حساس به استرس، محرومیت از مواد و داروهای نظیر داروهای خواب‌آور/ مسکن و یا الکل است (۴۵، ۴۶).

### ۳-۲- مدل‌های حیوانی مرحله پیش‌بینی / اشتغال ذهنی چرخه اعتیاد

ماهیت مزمن و عودکننده یکی از ویژگی‌های اصلی اعتیاد است. مدل‌های حیوانی عود اعتیاد، بر اساس سه بعد شرطی‌سازی به: ۱- بازگشت القاء شده توسط مواد مخدر<sup>۲۵</sup>، ۲- بازگشت القاء شده توسط علائم و سرنخ‌های مرتبط با مواد مخدر<sup>۲۶</sup> و ۳- بازگشت القاء شده توسط استرس<sup>۲۷</sup> تقسیم می‌شوند. علائم و سرنخ‌ها، چه درونی و چه بیرونی، با فعالیت‌های تقویت‌کننده مثبت و منفی مواد مخدر مرتبط می‌باشند. اعتبار صوری<sup>۲۸</sup> مدل‌های عود، اثبات شده‌اند اما اعتبار پیش‌گویانه‌شان هنوز نشان داده نشده است (۴۷، ۴۸). قرار گرفتن مجدد در معرض مواد مخدر و عوامل استرس‌زا، که علائم بازگشت و عود را در مدل‌های حیوانی ایجاد می‌کنند، باعث افزایش بازگشت به مصرف در انسان‌ها نیز می‌شود (۴۹).

ماده بگذرانند و زمان کمتری در اتاقک جفت شده با شرط مصرف ماده سپری شود، آنگاه این رفتار به‌عنوان بیزاری یا تنفر از مکان شرطی در نظر گرفته می‌شود (۳۳). یکی از روش‌هایی که در مطالعات وابستگی به اوپیوئید مورد استفاده قرار می‌گیرد، القای محرومیت با استفاده از آنتاگونیست گیرنده شبه اوپیوئیدی نظیر نالوکسان است. اگرچه نالوکسان به خودی خود می‌تواند در موش‌هایی که وابسته به اوپیوئید نیستند، تنفر از مکان شرطی شده را ایجاد نماید، دوز مورد نیاز برای ایجاد چنین تنفر مکانی، در حیوانات آزمایشگاهی وابسته به مواد کاهشی معنی‌دار دارد (۳۴). تنفر مکانی همچنین در محرومیت از نیکوتین و الکل نیز قابل مشاهده است (۳۵، ۳۶). در مدل‌های حیوانی خودتجویزی عامل، پاسخ عامل مختل شده<sup>۱۸</sup> (مانند عدم فشردن اهرم فعال دریافت مخدر) در مرحله محرومیت از مواد با وضعیت «بی‌انگیزشی» ناشی از محرومیت مرتبط است و در آن حیوان برای انجام آزمون‌ها نیز انگیزه پایینی دارد (۳۷). همچنین در دوره محرومیت از موادی مانند متامفتامین اختلالات حافظه و یادگیری<sup>۱۹</sup> و نیز اختلالات انعطاف‌پذیری سیناپسی<sup>۲۰</sup> ادامه دارد. در همین زمینه مطالعات نشان داده‌اند که تجویز مزمن متامفتامین باعث بروز اختلالات یادگیری و حافظه فضایی در ماز آبی موریس و نیز نقص در القاء و بیان تقویت طولانی مدت<sup>۲۱</sup> در موش‌های آزمایشگاهی می‌شود که بازگشت این تغییرات به حالت پایه در مرحله پس از محرومیت از مواد زمان زیادی می‌برد (۳۸).

### ۳-۲- اندازه‌گیری رفتارهای شبه اضطرابی

یک پاسخ رایج به محرومیت حاد و پرهیز طولانی مدت از مصرف مواد مخدر، پاسخ شبه‌اضطرابی<sup>۲۲</sup> نظیر ترس، وحشت، تحریک‌پذیری، تعریق، افزایش ضربان قلب، افزایش فشارخون و حواس‌پرتی می‌باشد. رفتارهای شبه اضطرابی می‌تواند به‌عنوان یک پاسخ منفعل به محرک آزاردهنده و یا جدید در آزمون میدان باز و ماز به‌علاوه‌ای مرتفع باشد (۳۹، ۴۰). محرومیت از مصرف مکرر کوکائین، اوپیوئیدها، اتانول و کانابینوئیدها پاسخ شبه‌اضطرابی را در هر دو آزمون دفن کردن تدافعی<sup>۲۳</sup> و قرار گرفتن در ماز به‌علاوه‌ای مرتفع در پی داشته است (۴۱-۴۳). در آزمایش دفن کردن تدافعی، موش در جعبه‌ای با خرده چوب قرار داده می‌شود که در این جعبه، ردیاب برقی قرار داده شده است. جوندگان معمولاً پاسخ دفاعی طبیعی به اشیاء خطرناک و ناآشنا

<sup>18</sup> Impaired Operant Response

<sup>19</sup> Memory and Learning Impairment

<sup>20</sup> Synaptic Plasticity

<sup>21</sup> Long-term Potentiation

<sup>22</sup> Anxiety-like Responses

<sup>23</sup> Defensive Shock-probe Burying

<sup>24</sup> Exploration Model

<sup>25</sup> Drug-Induced Reinstatement

<sup>26</sup> Cue-Induced Reinstatement

<sup>27</sup> Stress-Induced Reinstatement

<sup>28</sup> Face Validity

## ۳-۱- بازگشت القاء شده توسط مواد مخدر

تداوم رفتار جستجوگرانه مواد مخدر را در غیاب دسترسی به آن، می توان با استفاده از مدل خاموشی<sup>۳۱</sup> ارزیابی نمود، زیرا خاموشی یک مولفه کلیدی اکثر مدل های حیوانی عود است. خاموشی شکلی از یادگیری است که در آن ارتباط بین نشانه ها و رویدادهایی که آنها پیش بینی می کنند، با قرار گرفتن در معرض نشانه در غیاب آن رویداد ضعیف می شود. شواهد به دست آمده از مدل های حیوانی نشان می دهد که پاسخ های شرطی به نشانه های مرتبط با مواد مخدر را می توان خاموش کرد، اگرچه میزان وقوع این امر در انسان هنوز بحث برانگیز است. وقتی که ماده مخدر بعد از خاموشی شرطی سازی، مجدداً در دسترس حیوان قرار می گیرد، پاسخ فشردن اهرمی که قبلاً مواد را در دسترس حیوان قرار می داد، افزایش می یابد. چنین پاسخی، بازگشت القاء شده توسط مواد نامیده می شود (۵۰).

## ۳-۲- بازگشت القاء شده توسط علائم و سرنخ های مرتبط با مواد

نشانه های محیطی که با خودتجویزی مواد مخدر همراه هستند، می توانند به طور بسیار قوی رفتار اعتیادی را بعد از خاموشی، مجدداً بازیابی نمایند. در این روش، به حیوانات آموزش داده می شود تا ماده مخدر را به صورت خودتجویزی، به عنوان مثال با استفاده از روش عامل (معمولاً فشار دادن اهرم) دریافت کنند. نشانه هایی نظیر صدا یا نور درست در زمان پیش از دریافت مواد ظاهر می شوند. وقتی که حیوان در تلاش های مکرر به پاسخ منفی می رسد (که در آن فشردن اهرم، دریافت مواد و بروز نشانه شنوایی یا دیداری را به همراه ندارد)، وارد دوره خاموشی می شود. بعد از سرکوبی و خاموشی پاسخ، مرحله «بازگشت» اجرا می شود. نشانه به خودی خود ارائه می شود و به حیوان اجازه داده می شود تا اهرم را فشار دهد. این مدل به طور گسترده جهت بررسی اساس نوروبیولوژیکی فرایند «بازگشت» به کار می رود (۵۱). شرطی سازی مکانی نیز به عنوان مدل بازگشت القاء شده با علائم و سرنخ های مرتبط با مواد به کار می رود. ترجیح مکان شرطی، ابتدا به واسطه یک ماده القاء شده و بعد با جلسات خاموشی ادامه می یابد. سپس ترجیح مکان شرطی شده با ارائه علائم و سرنخ های مرتبط با مواد دوباره القاء می شود (۵۲).

۳-۳- بازگشت القاء شده توسط موقعیت<sup>۳۲</sup>

در انسان، قرار گرفتن در موقعیت های محیطی که قبلاً با مصرف مواد مرتبط بود، اغلب باعث بازگشت مجدد به مصرف مواد می شود، اما مکانیسم های واسطه این عود ناشناخته است. بر اساس مطالعات اولیه در مورد «تجدید<sup>۳۱</sup>» رفتارهای آموخته شده در موقعیتی خاص، روشی برای مطالعه بازگشت القاء شده توسط موقعیت ایجاد شده است. در این روش، موش ها ابتدا آموزش می بینند تا مواد را در یک موقعیت محیطی به صورت خودتجویزی مصرف کنند. در مرحله بعد، رفتار فشردن اهرم برای دریافت مواد در یک موقعیت متفاوت (غیر دارویی) خاموش می شود. متعاقباً، بازگشت به مصرف مواد مخدر القا شده توسط موقعیت با قرار دادن مجدد موش ها در موقعیت اولیه مرتبط با مواد مخدر ارزیابی می شود (۵۳). موقعیتی که تداعی گر دسترسی به مواد مخدر است، باعث بروز رفتار جستجوگرانه مواد در حیوانات آزمایشگاهی می شود و پاسخ به این نوع موقعیت ها به شدت به خاموشی نیز مقاوم است. قرار گرفتن مجدد در موقعیت های محیطی مرتبط با مواد مخدر بعد از طی یک دوره خاموشی، بازگشت شدیدی به مصرف مواد را به همراه خواهد داشت (۲۹).

## ۳-۴- بازگشت القاء شده توسط سرنخ های مرتبط با مواد، بدون خاموشی

مدل دیگری از جستجوی مواد که مدل عود<sup>۳۳</sup> نامیده می شود، مدلی است که در آن حیوان در پی پرهیز اجباری از خودتجویزی مزمن مواد، بدون اجرای مرحله خاموشی در خارج از قفس آزمایش، متحمل شرایط القاء علائم و سرنخ ها می شود. این مدل بر اساس تاثیر نهفتگی<sup>۳۳</sup> است که در آن جستجوی مواد با قرار گرفتن مجدد در معرض علائم و سرنخ های مرتبط با مواد القاء می شود و طی دو ماه اول پس از محرومیت مواد افزایش می یابد (۵۴). این مدل، دارای درجه انطباق بالایی با شرایط اعتیاد در انسان است، زیرا افراد معتاد به مواد مخدر کمتر دوره خاموشی جستجوی مواد را که با علائم و سرنخ های آن در ارتباط است، تجربه می کنند و فقط دوره پرهیز را می گذرانند (۵۰).

## ۳-۵- بازگشت القاء شده استرس

بر اساس مطالعات انسانی، شرایط استرس زا، موجب عود به اعتیاد می شود. بازگشت القاء شده توسط استرس در

<sup>29</sup> Extinction

<sup>30</sup> Context-Induced Reinstatement

<sup>31</sup> Renewal

<sup>32</sup> Relapse

<sup>33</sup> Incubation Effect

می‌دهد و در این روش تقویت مثبت، تقویت منفی و رفتار مواد جوانه حیوان نیز مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد. روش‌های استفاده زیرجلدی و داخل صفاقی ماده مخدر که برای ایجاد اختلال حافظه و یادگیری در حیوانات آزمایشگاهی کاربرد دارد، از روش‌های رایج مصرف مواد مخدر در انسان نیست. با توجه به این که روش مصرف دارو بر زمان شروع اثر، نیمه عمر و سطح خونی آن تاثیر عمده دارد، در ایجاد مدل‌های حیوانی اعتیاد استفاده از روش‌های رایج مصرف مواد مخدر در انسان ارجح است. بنابراین با توجه به روش‌های مختلف مصرف مواد مخدر در انسان، انواع مدل حیوانی وجود دارد که شامل پارادایم‌های مختلفی نظیر خودتجویزی استنشاقی، خوراکی، درون‌وریدی هستند. ترجیح مکان شرطی نیز یکی دیگر از مدل‌های پرکاربرد برای بررسی ویژگی‌های پاداش‌دهی مواد مخدر است که مرتبط با یادگیری وابسته به پاداش و اندازه‌گیری توانایی حیوان برای پیش‌بینی پاداش در آینده می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهد که از شرطی‌سازی مکانی می‌توان برای مطالعه آثار مثبت و منفی تقویت‌کننده داروهای اعتیادآور استفاده نمود. مدل‌های حیوانی تنفر از مکان شرطی، مدل محرومیت از مواد، مدل‌های حیوانی بازگشت و عود اعتیاد نیز بر اساس ترجیح مکان شرطی شده ارزیابی می‌شوند. این مدل‌های حیوانی به‌منظور شبیه‌سازی اعتیاد به مواد مخدر به‌کار می‌روند تا منظرهای جدیدی برای مطالعه اختلالات شناختی، رفتارهای اعتیادی و عود فراهم نمایند. عوارض مزمن و اختلالات شناختی ناشی از مصرف مواد مخدر یکی از مسائل مورد توجه درمانگران اعتیاد است که خود می‌تواند زمینه‌ساز بازگشت به مصرف مواد مخدر باشد. با ایجاد مدل‌های حیوانی برای بررسی علل عود به مصرف مواد، راه‌های درمان ممکن را می‌توان آزمود. به‌طور خلاصه، این نوآوری‌ها در ایجاد مدل‌های حیوانی اجازه توسعه دانش اعتیاد و بررسی مبانی بیولوژیک اختلالات شناختی مرتبط با اعتیاد و دسترسی به روش‌های پیشگیری و درمان را به ما می‌دهند.

مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که عوامل استرس‌زا، باعث بازگشت رفتار جستجوگرانه مواد در شرایط عدم دسترسی به مواد می‌شوند (۵۵). شوک حاد وارد شده به پای حیوان، منجر به «بازگشت» رفتار جستجوگرانه کوکائین بعد از خاموشی طولانی مدت می‌شود و این تاثیر به اندازه تزریق اولیه کوکائین قوی است. چنین رفتاری حتی بعد از یک دوره ۴ تا ۶ هفته‌ای بدون دسترسی به ماده مخدر نیز مشاهده می‌شود و به‌نظر می‌رسد که خاص ماده مخدر باشد، چون چنین بازگشتی در مورد رفتار جستجوگرانه برای غذا اتفاق نمی‌افتد (۵۷، ۵۶). عوامل استرس‌زای دیگری مانند محرومیت‌های غذایی، استرس شنا، ترس شرطی، استرس شکست اجتماعی، استرس بازگشت، یوهیمبین<sup>۳۴</sup> (آنتاگونیست گیرنده  $\alpha_2$  آدرنرژیک) نیز می‌تواند به‌طور موثری منجر به «بازگشت» رفتار جستجوگرانه مواد مخدر شوند (۵۸، ۵۹).

### نتیجه‌گیری

با استفاده از مدل‌های حیوانی اعتیاد می‌توان اطلاعات ارزشمندی مرتبط با حوزه خاصی از اعتیادهای دارویی و رفتاری به دست آورد. مدل‌های خودتحریکی داخل‌جمجمه‌ای و مدل‌های حیوانی شرطی شده مبتنی بر پاداش مواد مخدر، سعی در درک اساس نوروبیولوژیکی اعتیاد و اختلالات شناختی پس از مصرف مواد دارند. در روش استفاده از دوزهای ثابت یا افزایش‌یابنده ماده مخدر که طبق پروتکل مشخص پژوهش به صورت زیرجلدی یا داخل صفاقی به حیوان آزمایشگاهی تزریق می‌شود، اعتیاد در حیوان آزمایشگاهی ایجاد می‌شود اما به دلیل عدم ایجاد و مشاهده علامت تحمل<sup>۳۵</sup> و رفتار مواد جوانه<sup>۳۶</sup> که از علائم مهم اعتیاد انسانی هستند، این مدل‌ها انطباق کامل با مدل انسانی اعتیاد ندارد. در حالی که در مورد ایجاد مدل‌های حیوانی بیماری‌ها بایستی هر چه بیشتر با مشخصات بیماری مدل انسانی منطبق باشند. لذا بهترین روش در ایجاد مدل‌های حیوانی اعتیاد، خودتجویزی است که در آن حیوان (به‌عنوان مثال با فشردن یک اهرم فعال) در قفس خود اقدام به دریافت دارو می‌نماید و با گذشت زمان به علت ایجاد تحمل، دوز مصرفی را بر اساس نیاز خود افزایش

### منابع

1. Sussman S, Sussman AN. Considering the definition of addiction. *International journal of environmental research and public health*. 2011; 8(10): 4025-38.
2. Tiffany ST. Consideration of a comprehensive animal model of addiction: the limitations of modeling a counterfeit condition. *Psychopharmacology*. 2014; 231(19): 3919-20.
3. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2016; 3(8): 760-73.
4. Koob GF. Negative reinforcement in drug addiction: the darkness within. *Current opinion in neurobiology*. 2013; 23(4): 559-63.
5. Wise RA, Koob GF. The development and maintenance of drug addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2014; 39(2): 254-62.
6. Edwards S, Koob GF. Escalation of drug self-administration as a hallmark of persistent addiction liability. *Behavioural pharmacology*. 2013; 24.
7. Platt DM, Carey G, Speelman RD. Models of

<sup>34</sup> Yohimbine

<sup>35</sup> Tolerance

<sup>36</sup> Drug Seeking

- Neurological Disease (Substance Abuse): Self-Administration in Monkeys. *Current protocols in pharmacology*. 2012; 56(1): 10.5. 1-5. 7.
8. Smith MA, Fronk GE, Abel JM, Lacy RT, Bills SE, Lynch WJ. Resistance exercise decreases heroin self-administration and alters gene expression in the nucleus accumbens of heroin-exposed rats. *Psychopharmacology*. 2018; 235(4): 1245-55.
  9. Smith III RT. Naloxone and Ethanol Addiction Reinforcement. 2019.
  10. Guo L-k, Wang Z-y, Lu G-y, Wu N, Dong G-m, Ma C-m, et al. Inhibition of naltrexone on relapse in methamphetamine self-administration and conditioned place preference in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2019; 865: 172671.
  11. Bergman J, Roof RA, Furman CA, Conroy JL, Mello NK, Sibley DR, et al. Modification of cocaine self-administration by buspirone (buspar®): potential involvement of D3 and D4 dopamine receptors. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013; 16(2): 445-58.
  12. Morgan D, Grant KA, Gage HD, Mach RH, Kaplan JR, Nader SH, et al. Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Social Neuroscience: Psychology Press*; 2013. p. 243-52.
  13. Juarez-Portilla C, Kim R, Robotham M, Tariq M, Pitter M, LeSauter J, et al. Voluntary inhalation of methamphetamine: a novel strategy for studying intake non-invasively. *Psychopharmacology*. 2017; 234(5): 739-47.
  14. Razaiee R, Ahmadiankia N, Mousavi SA, Rezaeian L, Niroumand Sarvandani M, Shekari A, et al. Inhalant self-administration of methamphetamine: the most similar model to human methamphetamine addiction. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*. 2019; 13(3).
  15. Quijano Cardé NA, De Biasi M. Behavioral characterization of withdrawal following chronic voluntary ethanol consumption via intermittent two-bottle choice points to different susceptibility categories. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2022.
  16. Griffin WC, 3rd. Alcohol dependence and free-choice drinking in mice. *Alcohol (Fayetteville, NY)*. 2014; 48(3): 287-93.
  17. Vendruscolo LF, Roberts AJ. Operant alcohol self-administration in dependent rats: focus on the vapor model. *Alcohol*. 2014; 48(3): 277-86.
  18. Ye T, Pozos H, Phillips TJ, Izquierdo A. Long-term effects of exposure to methamphetamine in adolescent rats. *Drug and alcohol dependence*. 2014; 138: 17-23.
  19. Yoon SS, Yun J, Lee BH, Kim HY, Yang CH. Acupuncture Modulates Intracranial Self-Stimulation of the Medial Forebrain Bundle in Rats. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(14): 7519.
  20. Markou A, Koob GF. Construct validity of a self-stimulation threshold paradigm: effects of reward and performance manipulations. *Physiology & behavior*. 1992; 51(1): 111-9.
  21. Vlachou S, Markou A. Intracranial self-stimulation. *Animal models of drug addiction: Springer*; 2011. P. 3-56.
  22. Bauer C, Banks M, Blough B, Negus S. Use of intracranial self-stimulation to evaluate abuse-related and abuse-limiting effects of monoamine releasers in rats. *British journal of pharmacology*. 2013; 168(4): 850-62.
  23. Negus SS, Moerke MJ. Determinants of opioid abuse potential: Insights using intracranial self-stimulation. *Peptides*. 2019; 112: 23-31.
  24. Napier TC, Herrold AA, De Wit H. Using conditioned place preference to identify relapse prevention medications. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013; 37(9): 2081-6.
  25. McKendrick G, Graziane NM. Drug-induced conditioned place preference and its practical use in substance use disorder research. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2020; 14: 173.
  26. Cunningham CL, Gremel CM, Groblewski PA. Drug-induced conditioned place preference and aversion in mice. *Nature Protocols*. 2006; 1(4): 1662-70.
  27. Cunningham CL, Clemans JM, Fidler TL. Injection timing determines whether intragastric ethanol produces conditioned place preference or aversion in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2002; 72(3): 659-68.
  28. Seo D, Sinha R. The neurobiology of alcohol craving and relapse. *Handbook of clinical neurology*. 2014; 125: 355-68.
  29. Spanagel R. Animal models of addiction. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2017; 19(3): 247-58.
  30. Emmett-Oglesby M, Mathis D, Moon R, Lal H. Animal models of drug withdrawal symptoms. *Psychopharmacology*. 1990; 101(3): 292-309.
  31. Holtz NA, Radke AK, Zlebnik NE, Harris AC, Carroll ME. Intracranial self-stimulation reward thresholds during morphine withdrawal in

- rats bred for high (HiS) and low (LoS) saccharin intake. *Brain research*. 2015; 1602: 119-26.
32. Kenny PJ, Markou A. Conditioned nicotine withdrawal profoundly decreases the activity of brain reward systems. *Journal of Neuroscience*. 2005; 25(26): 6208-12.
33. Huston JP, de Souza Silva MA, Topic B, Müller CP. What's conditioned in conditioned place preference? *Trends in Pharmacological Sciences*. 2013; 34(3): 162-6.
34. Stinus L, Cador M, Zorrilla EP, Koob GF. Buprenorphine and a CRF1 Antagonist Block the Acquisition of Opiate Withdrawal-Induced Conditioned Place Aversion in Rats. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30(1): 90-8.
35. Cunningham CL. Genetic relationships between ethanol-induced conditioned place aversion and other ethanol phenotypes in 15 inbred mouse strains. *Brain sciences*. 2019; 9(8): 209.
36. Dannenhoffer CA, Spear LP. Age differences in conditioned place preferences and taste aversions to nicotine. *Developmental Psychobiology*. 2016; 58(5): 660-6.
37. Jang C-G, Whitfield T, Schulteis G, Koob GF, Wee S. A dysphoric-like state during early withdrawal from extended access to methamphetamine self-administration in rats. *Psychopharmacology*. 2013; 225(3): 753-63.
38. Bigdeli I, Asia MN-H, Miladi-Gorji H, Fadaei A. The spatial learning and memory performance in methamphetamine-sensitized and withdrawn rats. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2015; 18(3): 234.
39. Kang S, Li J, Zuo W, Fu R, Gregor D, Krnjevic K, et al. Ethanol withdrawal drives anxiety-related behaviors by reducing M-type potassium channel activity in the lateral habenula. *Neuropsychopharmacology*. 2017; 42(9): 1813-24.
40. Miladi-Gorji H, Fadaei A, Bigdeli I. Anxiety assessment in methamphetamine-sensitized and withdrawn rats: immediate and delayed effects. *Iranian journal of psychiatry*. 2015; 10(3): 150.
41. Schank JR, Goldstein AL, Rowe KE, King CE, Marusich JA, Wiley JL, et al. The kappa opioid receptor antagonist JDTC attenuates alcohol seeking and withdrawal anxiety. *Addiction biology*. 2012; 17(3): 634-47.
42. Kumar J, Hapidin H, Bee Y-TG, Ismail Z. Effects of the mGluR5 antagonist MPEP on ethanol withdrawal induced anxiety-like syndrome in rats. *Behavioral and Brain Functions*. 2013; 9(1): 1-13.
43. Aujla H, Cannarsa R, Romualdi P, Ciccocioppo R, Martin-Fardon R, Weiss F. Modification of anxiety-like behaviors by nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ) and time-dependent changes in N/OFQ-NOP gene expression following ethanol withdrawal. *Addiction biology*. 2013; 18(3): 467-79.
44. Fucich EA, Morilak DA. Shock-probe defensive burying test to measure active versus passive coping style in response to an aversive stimulus in rats. *Bio-protocol*. 2018; 8(17).
45. Kraeuter A-K, Guest PC, Sarnyai Z. The elevated plus maze test for measuring anxiety-like behavior in rodents. *Pre-clinical models: Springer*; 2019. p. 69-74.
46. Mohseni F, Behnam SG, Razaiee R. A Review of the historical evolutionary process of dry and water maze tests in rodents. *Basic and Clinical Neuroscience*. 2020; 11(4): 389.
47. Golden SA, Jin M, Shaham Y. Animal models of (or for) aggression reward, addiction, and relapse: behavior and circuits. *Journal of neuroscience*. 2019; 39(21): 3996-4008.
48. Marchant NJ, Li X, Shaham Y. Recent developments in animal models of drug relapse. *Current opinion in neurobiology*. 2013; 23(4): 675-83.
49. Shahveisi K, Abdoli N, Farnia V, Khazaie H, Hosseini M, Ghazvini H, et al. REM sleep deprivation before extinction or reinstatement alters methamphetamine reward memory via D1-like dopamine receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2022: 173319.
50. Venniro M, Caprioli D, Shaham Y. Animal models of drug relapse and craving: from drug priming-induced reinstatement to incubation of craving after voluntary abstinence. *Progress in brain research*. 2016; 224: 25-52.
51. Martin-Fardon R, Weiss F. Modeling relapse in animals. *Behavioral Neurobiology of Alcohol Addiction*. 2012: 403-32.
52. Pina MM, Williams R. Alcohol cues, craving, and relapse: Insights from animal models. *Recent advances in drug addiction research and clinical applications*. 2016; 1: 13.
53. Crombag HS, Bossert JM, Koya E, Shaham Y. Review. Context-induced relapse to drug seeking: a review. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008; 363(1507): 3233-43.
54. Gipson CD, Kupchik YM, Shen H, Reissner KJ, Thomas CA, Kalivas PW. Relapse induced by cues predicting cocaine depends on rapid, transient synaptic potentiation. *Neuron*. 2013; 77(5): 867-72.

55. Venniro M, Banks ML, Heilig M, Epstein DH, Shaham Y. Improving translation of animal models of addiction and relapse by reverse translation. *Nature Reviews Neuroscience*. 2020; 21(11): 625-43.
56. Yoon SS, Yang EJ, Lee BH, Jang EY, Kim HY, Choi S-M, et al. Effects of acupuncture on stress-induced relapse to cocaine-seeking in rats. *Psychopharmacology*. 2012; 222(2): 303-11.
57. Vengeliene V, Bilbao A, Spanagel R. The alcohol deprivation effect model for studying relapse behavior: a comparison between rats and mice. *Alcohol*. 2014; 48(3): 313-20.
58. Broos N, van Mourik Y, Schetters D, De Vries TJ, Pattij T. Dissociable effects of cocaine and yohimbine on impulsive action and relapse to cocaine seeking. *Psychopharmacology*. 2017; 234(22): 3343-51.
59. Reiner DJ, Fredriksson I, Lofaro OM, Bossert JM, Shaham Y. Relapse to opioid seeking in rat models: behavior, pharmacology and circuits. *Neuropsychopharmacology*. 2019; 44(3): 465-77.