Research Paper

Effect of Intracerebroventricular Morphine Withdrawal on Anxiety Behavior in Male Rats Reared in Social Isolation

Ghasemali Khodabandeh1, *Gholamhassan Vaezi1, Vida Hojati1, Sharam Sharafi1

1. Department of Biology, Faculty of Basic Science, Damghan Branch, Islamic Azad University, Damghan, Iran.

A B S T R A C T

Aim: Narcotics prescription has controversial effects on the occurrence of anxiety processes; however, its acute and chronic effects on behavioral differences in social isolation are unclear in the processes of dependence and withdrawal. The present study aimed to investigate the effects of acute and chronic intracerebroventricular morphine sulfate withdrawal on the fear and anxiety behaviors of male rats reared in social isolation.

Methods & Materials: The present experimental study investigated 32 male 21-day-old male weaned Wistar rats that were divided into two groups of saline (control) and morphine receivers (test). They were then divided into acute and chronic subgroups that were reared under social isolation conditions. The rats of the acute daily consumption group received 10 μg/kg of morphine sulfate solution via intracerebroventricular injection for 10 days, but the chronic rats received it for 60 days. After the end of dependence by its withdrawal, the rats were quitted for 5 days, and their anxiety levels were measured using the Elevated Plus Maze (EPM). The obtained data were analyzed in SPSS using One-Way Analysis of Variance (ANOVA), Tukey's posthoc test and Paired Samples t-test.

Findings: The research results indicated that the percentage of time and number of open arm entries in rats reared in social isolation significantly decreased during the dependence phase and 5 days after withdrawal in acute and chronic groups (P<0.001). Furthermore, their anxiety rate increased compared to the control group. The findings also suggested a higher incidence of anxiety among chronic consumer groups than acute consumer groups after abstinence.

Conclusion: The study findings indicated that the discontinuation of morphine consumption in social isolation could increase the incidence of anxiety behaviors in rats. Therefore, negative emotional states associated with acute and chronic morphine withdrawal could lead to anxiety-like behaviors. Keywords: Anxiety, Morphine, Social isolation, Rats.

Key words: Anxiety, Morphine, Social isolation, Rats.
Extended Abstract

1. Introduction

Drug addiction is a type of chronic and regressive brain disease characterized by loss of control over medication use, repeated attempts in quitting or reducing drug use, drug use continuation despite negative consequences, reduced engagement in social, occupational, and social activities. They, instead, continue seeking for drug, self-prescription, and the emergence of departure or withdrawal symptoms [1, 2]. Symptoms such as muscle aches, severe muscle irritability, hostility, convulsions, diarrhea, and anxiety become so painful and intolerable that in many cases the patients resume drug use [4, 5].

Part of the soothing effect of opioids is through the predictable reduction of anxiety [6]. Previous studies have shown that morphine dependence in addicted mice causes anxiety-like behaviors [7]. Anxiety is one of the most commonly reported symptoms of quitting a variety of drugs. It is thought that termination of emotional withdrawal symptoms such as anxiety, numbness, agitation, restlessness, and fatigue are to be the drivers of resuming drug use that eventually lead to drug dependence [8, 9]. Discontinuation of opioids is associated with anxiety-like symptoms in humans and animals [9]. Animal models show similarities between drug dependence and sedation at behavioral and neurochemical levels [8].

2. Methods

For this experimental study 32 male Wistar rats that weaned aged 21 days were used. Then each rat was kept in a separate cage measuring 22×25×40 cm, in a state of social isolation. Specific water and food (pellets) were readily available, except during testing. The animals were housed in a 12 h light-dark period (seven in the morning to seven in the night) and 22±2° C without any sound or noise pollution. The experiments were carried out from 9 am to 1 pm.

Rats were randomly divided into four groups, each with eight rats. Rats were divided into control (saline) and Morphine Sulfate (Sigma-Germany) groups, each containing acute and chronic subgroups. In acute groups, the intravenous-cerebral injection was performed for 10 days and in chronic groups for 60 days [7, 19]. Five days after discontinuation of drug use, in the acute groups on days 15 and in the chronic groups on days 65, the maze tests were performed.

Morphine sulfate was injected intracerebroventricular at a dose of 10 µg/kg. All injections were performed in 100 µg volume and 0.1 ml on body weight.

3. Results

The results of this study showed that five days after discontinuation of intracerebroventricular morphine (10 µg/kg, Mor) in percentage of presence in open arm in plus maze in rats under social isolation compared to control. P<0.05: significant difference with control group receiving saline. : # P<0.05 significant difference between acute and chronic groups.
Equine Protozoal Myeloencephalitis (EPM) was significantly decreased in acute and chronic groups compared to the control group \((P<0.001)\) (Figure 1). The percentage of the entrance to the open arm of EPM in the acute and chronic groups was significantly reduced compared to the control group \((P<0.001)\) (Figure 2). However, there was no significant difference in the entrance percentage in the closed arm of EPM compared to the control group (Figure 3).

The comparison between acute and chronic groups showed a significant decrease in the attendance percentage in EPM in the chronic groups compared to the corresponding acute group \((P<0.05)\) (Figure 1), but the percentage of open and closed arm entrance and the association between acute and chronic groups was not significant (Figures 2 and 3).

4. Discussion
The results showed that intracerebroventricular morphine-treated groups in acute and chronic conditions in rats cultivated under social isolation, five days after quitting morphine sulfate, compared to control groups, the percentage, and the number of the entrance to open arm of EPM declined.

Compared between the acute and chronic groups, in the chronic groups, after quitting, the percentage reduction of the entrance to EPM was higher but not significant; thus, morphine dependence and also quitting it can affect the rate of the rats' anxiety.

The acute and chronic administration of morphine was significantly different between the groups receiving morphine and the control group, indicating a type of morphine dependence and addiction in mice. Our findings indicate that quitting or dependent morphine-treated rats are more anxious than the control group; this mode in chronically addicted rats is often higher than in acute-treated rats.

5. Conclusion

The results of this study showed that discontinuation of acute and chronic intracerebroventricular administration of morphine under social isolation can increase the mode of anxiety behavior in rats. The rate of anxiety behavior in rats in acute administration was lower than in chronic administration at the time of dependence and after quitting. In summary, negative affective states associated with acute and chronic morphine quitting comprised anxiety-related behavior.

Animal models of negative affective consequences of opioid quitting should be useful in outlining the neurochemical and neuro-anatomical substrates of brain circuits related to stress, affective states, and brain reward. The use of social isolation after weaning among rats is useful for creating behavioral outcomes similar to the results of unpleasant experiences of isolation in humans and is the potential to provide preclinical findings that may turn into clinical research.

Since few studies have been performed on female mice, it is suggested to investigate the effect of acute and chronic morphine sulfate quitting on fear and anxiety behavior in female rats in social and non-social contexts, according to different injection methods.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study has obtained its ethical approval from the Research Ethics Committee of Islamic Azad University of Damghan Branch (code: IR. REC. 1396.1544). All experiments on animals in this study was according to the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.

Funding

This study received no financial support from any organization.

Authors' contributions

Conceptualization, methodology, and investigation by Ghasemali khodabandeh; writing by Gholamhassan Vaezi; writing, methodology and data analysis by Vida Hojati; consulting by Sharam Sharafi.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest related to the present manuscript.

Acknowledgements

The authors would like to thank participants and Islamic Azad University of Damghan Branch for their valuable cooperation.
بررسی تأثیر قطع مصرف درون‌بطنی مواد مخدر بر رفتار اضطراب در رت‌های نر پرورش یافته

قاسمعلی خداینده*، غلامحسن واعظی، ویدا حجتی، شهرام شرفی

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم زیستی و حیاتی، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران

مقدمه

اعتیاد به مواد مخدر یک نوع پیامد مزمن موضوع روانی است که به سبب تغییرات زیستی و روانی که توسط مواد مخدر به سیستم عصبی موجب می‌شود، ایجاد می‌گردد. این امر باعث ایجاد اختلالات مزمن در حالت‌های فیزیایی و روانی شدید می‌شود. در مورد ایجاد اختلالات روانی، مواد مخدر به عنوان یکی از عوامل مهمی که تأثیر می‌گیرد، به‌کار می‌رود.

در صورت عدم مصرف مواد مخدر، جوان‌اندی به‌صورت طبیعی و صرف خودکاری می‌شوند که باعث بهبود وضعیت آنها می‌شود. هنگام قطع مصرف مواد مخدر، در هنگام قطع مصرف، جوان‌اندی به‌صورت طبیعی و صرف خودکاری می‌شوند که باعث بهبود وضعیت آنها می‌شود.

مکانه

ویژگی‌های جدیدی در مورد مواد مخدر به‌عنوان یکی از عوامل مهمی که تأثیر می‌گیرد، به‌کار می‌رود. در مورد ایجاد اختلالات روانی، مواد مخدر به عنوان یکی از عوامل مهمی که تأثیر می‌گیرد، به‌کار می‌رود.

متن

در صورت عدم مصرف مواد مخدر، جوان‌اندی به‌صورت طبیعی و صرف خودکاری می‌شوند که باعث بهبود وضعیت آنها می‌شود. هنگام قطع مصرف مواد مخدر، در هنگام قطع مصرف، جوان‌اندی به‌صورت طبیعی و صرف خودکاری می‌شوند که باعث بهبود وضعیت آنها می‌شود.

خاتمه

این بررسی نشان داد که قطع مصرف مواد مخدر به‌صورت طبیعی و صرف خودکاری می‌شود که باعث بهبود وضعیت آنها می‌شود. هنگام قطع مصرف مواد مخدر، در هنگام قطع مصرف، جوان‌اندی به‌صورت طبیعی و صرف خودکاری می‌شوند که باعث بهبود وضعیت آنها می‌شود.
در اینجا آنچه است و چرا مطالعه در تغییر حس‌سنجی به تغییر طارم و کاربرد واقعی می‌باشد. است و با یک تغییر در آزمون‌های مراجعه‌ای و اnews7-70 اداره انجمن مطالعات اجتماعی شده است.

مطالعات قبلی نشان داده است که همبستگی بین مصرف مواد و ایجاد است را می‌تواند در مواردی که به همبستگی با میوه مصرف می‌شود، باعث افزایش در رئیس مصرف یکتا کاهش طلا و تهیه این نتیجه و کاستن از بهترین محیط‌های علائم مصرف می‌تواند است. یکتا با استفاده از مصرف این نوع مواد، باعث افزایش در کاهش نروژنس و کاهش حساسیت به درد و کاهش نروژنس هستند.

در مطالعات، تغییرات عملکرد مغزی در مصرف یکتا مربوط به تغییر در ناحیه‌های مغزی اجتماعی که باعث افزایش در عملکرد شناختی می‌شود و باعث کاهش نروژنس و وابستگی به مواد مخدر می‌شود.

تأثیر افزایش در ناحیه‌های اجتماعی در این مطالعه نشان داد. است و با استفاده از مصرف یکتا، کاهش نروژنس و کاهش حساسیت به درد و کاهش نروژنس و وابستگی به مواد مخدر می‌شود.
با مقایسه بین گروه‌های حاد و مزمن مشخص شد درصد زمان حضور در بازوی بز در گروه‌های مزمن در مقایسه با گروه حاد معیارهای باز و بسته ثبت و ضبط می‌شود. قبل از آزمایش، در روز آزمون هر موش صحرایی به طور جدایی به مدت ۵ دقیقه در جعبه با پنجره‌های پلاستیکی کلاه، میانگین سه گروه‌های حاد و مزمن، معنی‌دار توزیع است (تصویر شماره ۲ و ۳).

پس از نتایج این تحقیق، نشان داده است در گروه‌های مزمن کندنه مرفن به صورت درون بطنی‌ـ مغزی در شرایط حاد و مزمن در روش‌های پرسشی، نتایج بند اجتماعی، بررسی روز پس از ترک مصرف مرفن سویلی بسیار نسبت به گروه‌های کنترل درصد و تعداد روده به بازوی باز EPM کلاه‌پوشی است. در مقایسه بین گروه‌های حاد و مزمن در مرفن، انسان نسبت به گروه‌های کنترل، کاهش پرورش یافته بین مرفن‌ها و نیز ترک آن به ترتیب به میزان اضطراب موش‌های صحرایی مؤثری نکه دارد. تجربی حاد و مزمن مرفن‌های کنترل کندنه مرفن و احتمالاً نتایج میانگین هنوز و پیشگی و اطلاعات در مرفن در روی‌ها و پس از کاهش و در مرفن می‌تواند اثر ضعیف در حال ترک و پس از مرفن در مقایسه با گروه کنترل، راهبردی‌ای با مصرف مرفن کلاه‌پوشی است. احتمالاً در این مطالعه نشان داده شد که نتایج تیمار مربوط به تعداد ورود به بازوی باز EPM کاهش نسبت به گروه‌های باز EPM با درصد زمان حضور در بازوی یک بز در پلاستیکی مرفن (۲ میکروگرم بر کیلوگرم، Mor) در روز آزمون در این تحقیق کنترل خود انجام شد (تصویر شماره ۷).

این مطالعه نشان می‌دهد چنین نتایج بزرگ پر روز پس از قطع مصرف مرفن درون‌بطنی‌ـ مغزی مرفن، در صورت زمان حضور در بازوی بز نسبت به گروه کنترل منجر به میزان ورود به شرایط حاد و مزمن نسبت به مرفن در مقایسه با گروه کنترل، منجر به مرفن کنترل است. درصد تمام میزبانی به بازوی مزمن در درصد زمان حضور در بازوی باز EPM کاهش نسبت به گروه‌های مزمن و حاد در مقایسه با گروه‌های کنترل، نشان می‌دهد که در این مطالعه نتایج نشان داده شد که نتایج تیمار مربوط به تعداد ورود به بازوی باز EPM کاهش نسبت به گروه‌های باز EPM با درصد زمان حضور در بازوی یک بز در پلاستیکی مرفن (۲ میکروگرم بر کیلوگرم، Mor) در روز آزمون در این تحقیق کنترل خود انجام شد (تصویر شماره ۷).
قاسمعلی خدابنده و همکاران. بررسی تأثیر قطع مصرف درون بطنیـ مغزی مرفین بر رفتار اضطراب در رت های نر پرورش یافته در شرایط انزوای اجتماعی
したもの، این تحقیق نشان داده که قطع جراحی مغزی می‌تواند منجر به کاهش اضطراب و افزایش رفتار اجتماعی در موش‌های نر پرورش‌یافته در شرایط اجتماعی شود. این نتایج نشان داد که این رفتار اجتماعی منجر به کاهش اضطراب و افزایش رفتار اجتماعی در موش‌های نر پرورش‌یافته در شرایط اجتماعی شود.
Bartoletti M, Gaiardi M, Gubellini C, Bacchi A, Babbini M. Morphine.

Mamiya T, Noda Y, Ren X, Hamdy M, Furukawa S, Kameyama T, et al.

Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. New York: McGraw-hill; 2009.

Van den Berg CL, Van Ree JM, Spruijt BM, Kitchen I. Effects of juvenile isolation and morphine treatment during juvenile isolation increases social activity and opioid receptors in adult rats: Behavioural and autoradiographic studies. Europe-

Van den Berg CL, Kitchen I, Gerrits MA, Spruijt BM, Van Ree JM. Mor-

Famitafreshi HR, Karimian M. Reduction of neurogenesis with so-

Han X, Wang W, Xue X, Shao F, Li N. Brief social isolation on the metabolism of morphine and its pas-

Vachon P, Millecamps M, Low L, Thompsosn SJ, Pailleux F, Beaudry F,

Harris AC, Gewirtz JC. Elevated startle during withdrawal from acute morphine: A model of opiate withdrawal and anxiety. Psychopharma-

Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic advances from the mili:

References

Tzschentke TM, Kögel BY, Frosch S, Linz K. Limited potential of cebro-

Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. Jour-

Okawa K, Mochizuki K, Shida E, Suzuki T, Ooba T, Matumoto T, et al. Anti-anxiety effect of ovary lipid extracted from skipjack tuna (Kat-

Castillo VM, Borelli KG, Brandao ML, Nobre MJ. Anxiety-like symptoms induced by morphine withdrawal may be due to the sensitization of the doral periaqueductal grey. Physiology & Behavior. 2008; 94(4):552-62.

Ahmadalipour A, Sadeghzadeh J, Vafaei AA, Bandegi AR, Mohammadkhani R, Rashidy-Pour A. Effects of environmental enrichment on behav-

Koike H, Ibi D, Mizoguchi H, Nagai T, Nitta A, Takuma K, et al. Behavio-

Bianchi M, Fone KF, Azmi N, Heidbreder CA, Hagan JJ, Marsden CA. Iso-

Porkess MV. The impact of social isolation on rat behaviour [PhD dis-

Kamal Khodabandeh Gh, et al. Effect of Intracerebroventricular Morphine Withdrawal on the Anxiety Behavior. HMS. 2019; 25(4):352-363.
[30] McNally GP, Pigg M, Weidemann G. Opioid receptors in the midbrain periaqueductal gray regulate extinction of pavlovian fear conditioning. Journal of Neuroscience. 2004; 24(31):6912-9. [DOI:10.1523/JNEUROSCI.1828-04.2004] [PMID] [PMCID]

[31] Barke KE, Hough LB. Morphine-induced increases of extracellular histamine levels in the periaqueductal grey in vivo: A microdialysis study. Brain Research. 1992; 572(1-2):146-53. [DOI:10.1016/0006-8993(92)90463-J]

[32] Sanders MJ, Kieffer BL, Fanselow MS. Deletion of the mu opioid receptor results in impaired acquisition of Pavlovian context fear. Neurobiology of Learning and Memory. 2005; 84(1):33-41. [DOI:10.1016/j.nlm.2005.03.001] [PMID]

[33] Heidbreder CA, Weiss IC, Domeney AM, Pryce C, Hornberg J, Hedou G, et al. Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome. Neuroscience. 2000; 100(4):749-68. [DOI:10.1016/S0306-4522(00)00336-5]