

Effect of memory attenuation and light music on morphine dependency in male mature mice using conditioned place preference

Tavakoli F, Hoseini SE*, Mokhtari M, Vahdati A

Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Fars, I. R. Iran.

Received June 1, 2013; Accepted November 23, 2013

Abstract:

Background: Addiction, as a behavioral and physiological disorder, is one of the most serious challenges facing all communities. The aim of this study was to examine the effect of memory attenuation by cholinergic antagonist and light music on morphine dependency.

Materials and Methods: In this study, 70 male mature mice (weight, 30-35g) were divided into the control, witness and experimental groups. The experimental groups were treated with morphine, trihexyphenidyl, light music, morphine+trihexyphenidyl, morphine+light music, respectively. Morphine was used to create dependency and trihexyphenidyl as a memory attenuation agent. Instrumental music was also used to examine the relaxing effects of music. To estimate the level of dependency, conditioned place preference (CPP) was used.

Results: There was no significant difference in CPP between the control and witness, trihexyphenidyl, and light music groups. A significant increase was seen between the morphine and control group ($P \leq 0.05$), while a significant decrease was seen between the morphine+trihexyphenidyl and morphine group ($P \leq 0.05$). In addition, a significant increase was seen between morphine+light music and morphine group ($P \leq 0.05$). These results were continued for eight days after eliminating the drug and music.

Conclusion: Trihexyphenidyl and light music may decrease and increase morphine-induced-CPP, respectively through the inhibition and stimulation of dopaminergic neurons.

Keyword: Memory, Morphine, Trihexyphenidyl, Music, Drug dependence, Addiction

* Corresponding Author.

Email: ebrahim.hossini@yahoo.com

Tel: 0098 917 1183 917

Fax: 0098 728 331 1172

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences April, 2014; Vol. 18, No 1, Pages 1-8

اثر تضعیف حافظه و موسیقی آرام در پیدایش وابستگی به مورفین به روش ترجیح مکانی شرطی در موش سوری نر بالغ

فرناز توکلی^۱، سید ابراهیم حسینی^{۲*}، مختار مختاری^۳، اکبر وحدتی^۴

خلاصه:

سابقه و هدف: اعتیاد باعث ایجاد اختلالات رفتاری و فیزیولوژیک می‌شود و امروزه یکی از دغدغه‌های هر جامعه‌ای درمان این بیماری است. هدف از این مطالعه مقایسه اثر آنتاگونیست کولینرژیک با موسیقی آرام بر ایجاد وابستگی به مورفین در موش سوری می‌باشد.
مواد و روش‌ها: در این پژوهش ۷۰ سر موش سوری نر با وزن ۳۵-۳۰ گرم به گروه‌های کنترل، شاهد و گروه‌های تجربی تقسیم شدند. گروه‌های تجربی به ترتیب با مورفین، تری هگزای فنیدیل، موسیقی آرام، مورفین+تری هگزای فنیدیل و مورفین+موسیقی آرام تیمار شدند. از مورفین به عنوان یک داروی ایجاد کننده وابستگی و از تری هگزای فنیدیل به عنوان یک فاکتور تضعیف کننده حافظه استفاده گردید. همچنین، از یک موسیقی بی کلام جهت بررسی اثر موسیقی آرامبخش استفاده شد. به منظور تشخیص میزان وابستگی از روش ترجیح مکانی شرطی (CPP) استفاده گردید.

نتایج: اختلاف معنی داری در ترجیح مکانی شرطی در گروه کنترل نسبت به گروه‌های شاهد، تری هگزای فنیدیل و موسیقی آرام وجود نداشت. مقایسه ترجیح مکانی شرطی در گروه مورفین و کنترل نشان دهنده افزایش معنی دار ($P \leq 0.05$) در گروه مورفین می‌باشد. هم-چنین، کاهش معنی داری ($P \leq 0.05$) در ترجیح مکانی شرطی در گروه مورفین+تری هگزای فنیدیل در مقایسه با گروه مورفین مشاهده شد. گروه مورفین+موسیقی آرام افزایش معنی داری ($P \leq 0.05$) در ترجیح مکانی شرطی در مقایسه با گروه مورفین نشان دادند و این نتایج تا ۸ روز پس از ترک تیمار با دارو و موسیقی ادامه داشت.

نتیجه‌گیری: احتمالاً تری هگزای فنیدیل و موسیقی آرام به ترتیب با مهار و افزایش فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک، CPP القا شده با مورفین را کاهش و افزایش می‌دهند.

واژگان کلیدی: حافظه، مورفین، تری هگزای فنیدیل، موسیقی، وابستگی دارویی، اعتیاد

دو ماه‌نامه علمی-پژوهشی فیض، دوره هجدهم، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۳، صفحات ۸-۱

مقدمه

برای مثال، هیپوکامپ در یادگیری فضائی و یادگیری اخباری (اظهاری) نقش دارد، در حالی که آمیگدال در حافظه انگیزشی دخیل است [۱]. مطالعات فارماکولوژیکی در انسان‌ها نشان می-دهند، نورون‌های کولینرژیک به طور وسیعی در نواحی درگیر در حافظه پراکنده هستند و در ذخیره سازی و بازیابی اطلاعات نقش به سزائی دارند. تحریک گیرنده‌های موسکاربینی و نیکوتینی استیل-کولین، از طریق افزایش رمزگذاری اطلاعات منجر به تقویت حافظه جدید و هم‌چنین حافظه کاری می‌شوند [۲]. برای اولین بار در سال ۱۹۸۳ نشان داده شد که هیوسین به عنوان یک مهار کننده گیرنده موسکاربینی باعث تخریب فرآیندهای شناختی، انگیزش و حافظه می‌شود [۳]. با توجه به پراکندگی گسترده گیرنده‌های کولینرژیک در سیستم عصبی مرکزی [۴] و نقش این گیرنده‌ها در فعالیت‌های حرکتی، رفتارهای انگیزشی، درد، یادگیری و حافظه می‌توان گفت مابین سیستم کولینرژیک و اپیوئیدرژیک برهمکنش-هایی وجود دارد [۵]. تری هگزای فنیدیل که معمولاً به نام Benzhexol هم شناخته می‌شود، یک داروی ضد پارکینسون، از خانواده داروهای ضد موسکاربینی است. مقادیر بالای دارو باعث

در اواخر قرن نوزدهم و اوایل قرن بیستم پژوهشگران به این نتیجه رسیدند که حافظه یک فرآیند پیچیده مغزی است که تنها به یک منطقه خاص مغز محدود نمی‌شود. فرآیند حافظه با رمزگذاری اطلاعات آغاز می‌گردد و با ذخیره آنها ادامه پیدا می-کند و سرانجام بازیابی می‌شود. هر کدام از نواحی مغزی درگیر در نورواناتومی حافظه مانند هیپوکامپ، آمیگدال، استریاتوم در انواع خاصی از حافظه دخالت دارند.

^۱ دکترای فیزیولوژی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، گروه زیست-شناسی، فارس، ایران

^۲ دانشیار، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، گروه زیست‌شناسی، فارس، ایران

^۳ دانشیار، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، گروه زیست‌شناسی، کازرون، ایران

^۴ استاد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، گروه زیست‌شناسی، فارس، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، گروه زیست‌شناسی

دورنویس: ۰۷۲۸۳۳۱۱۱۷۲

تلفن: ۰۹۱۷۱۱۸۳۹۱۷

پست الکترونیک: ebrahim.hossini@yahoo.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۲/۹/۲

تاریخ دریافت: ۹۲/۳/۱۱

بنابراین، پیدا کردن راه‌هایی برای درمان این افراد یکی از مهمترین وظایف هر جامعه‌ای می‌باشد [۲۲]. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تضعیف حافظه با استفاده از آنتاگونیست کولینرژیک و هم‌چنین موسیقی آرام بر ایجاد وابستگی به مورفین می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۰ با همکاری بخش زیست شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس انجام شد. پروتکل تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در خصوص حمایت از حیوانات آزمایشگاهی بود و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید. در این پژوهش از ۷۰ سر موش سوری نر بالغ با وزن تقریبی ۳۵-۳۰ گرم استفاده شد. حیوانات به ۷ گروه ۱۰ تایی شامل گروه کنترل، شاهد و ۵ گروه تجربی درمان شده با مورفین، تری هگزونیفیدیل، موسیقی آرام، مورفین+تری هگزونیفیدیل و مورفین+موسیقی آرام تقسیم شدند. به‌منظور ایجاد وابستگی در حیوانات از داروی مورفین استفاده شد. هم‌چنین، از داروی تری-هگزونیفیدیل به‌عنوان یک فاکتور تضعیف‌کننده حافظه استفاده گردید. داروی مورفین از شرکت داروسازی داروپخش و داروی تری هگزونیفیدیل از شرکت داروسازی ایران دارو خریداری شد و به‌صورت محلول در آب مقطر به‌صورت زیرجلدی به حیوان تزریق شد. موسیقی آرام مورد استفاده در این پژوهش موسیقی بی‌کلام تنها در باران با ضرباهنگ ۸۰ بود که توسط آقای هومن راد در ایران نواخته شده است. به‌منظور بررسی میزان وابستگی به مورفین در گروه‌های مختلف مورد آزمایش از آزمون ترجیح CPP استفاده شد.

آزمون CPP

به‌منظور انجام آزمون CPP از یک جعبه شیشه‌ای به ابعاد ۱۵ cm×۳۷ cm×۱۵ cm استفاده شد [۲۳]. این جعبه به دو بخش مجزا تقسیم می‌گردد. کف و دیواره یکی از بخش‌ها به رنگ سیاه و کف و دیواره بخش دیگر به رنگ سفید بود. در مابین این دو بخش سیاه و سفید یک راهرو میانی قرار می‌گرفت و یک دریچه گیوتینی بخش سیاه و سفید جعبه را از همدیگر مجزا می‌ساخت. آزمون CPP شامل سه مرحله است. مرحله پیش شرطی یک روز بود و در آن کلیه حیوانات به‌صورت یکی یکی و تصادفی در یکی از بخش‌های سیاه، سفید و یا راهروی میانی جعبه قرار داده می‌شدند و این در حالی بود که دریچه گیوتینی برداشته شده و حیوان به‌مدت ۱۰ دقیقه به کل جعبه دسترسی داشت. مدت زمان حضور حیوان در بخش سیاه و سفید جعبه بر اساس ثانیه ثبت می‌شد. در

ایجاد مسمومیت مشابه آتروپین می‌شود. این دارو با تمایل بسیار بالا به گیرنده موسکاربینی M1 و با تمایل کمتر به سایر گیرنده‌های موسکاربینی متصل می‌شود [۶،۷]. موسیقی در همه دوران‌ها با انسان همراه بوده است، و قدمت‌اش نشان دهنده اهمیت آن می‌باشد [۸]. گوش دادن به موسیقی باعث تقویت حافظه و تحریک انگیزش مثبت می‌شود؛ از آنجا که مصرف اپیوئیدها هم، از طریق افزایش دوپامین در نواحی درگیر در ایجاد پاداش، باعث ایجاد انگیزش مثبت می‌شود، می‌توان دخالت موسیقی در این سیستم‌ها و اساس عصبی گوش دادن به موسیقی و رفتارهای پاداش‌دهنده را توجیه کرد [۹]. مورفین مهم‌ترین ترکیب آلکالوئیدی موجود در تریاک می‌باشد و معمولاً از شیر خشخاش استخراج می‌شود. از نظر کلینیکی، مورفین در کاهش درد مؤثر است. هم‌چنین، مورفین دارای قدرت بالایی در ایجاد اعتیاد، تحمل و وابستگی روانی سریع می‌باشد [۱۰]. بیشتر مطالعات در مورد اعتیاد، بر روی اپیوئیدها و کوکائین متمرکز می‌باشند، زیرا داروهای غیرمجاز و مهمی هستند که سوء مصرف دارند. پژوهشگران معتقدند فرآیند یادگیری و حافظه در پیشرفت اعتیاد به اپیوئیدها نقش به‌سزایی دارد [۱۱]. فعالیت سیستم دوپامینی مزوکورتیکولیمبیک که از ناحیه تگمنتال شکمی منشأ می‌گیرد و به‌سوی هسته اکومبنس کشیده می‌شود، باعث ایجاد اثرات پاداش دهنده مورفین می‌گردد [۱۲]. علاوه بر این، فعالیت آمیگدال و قشر پری فرونتال هم در ارزیابی میزان پاداش و حافظه مربوط به آن مؤثر است [۱۳]. مصرف مورفین باعث تقویت حافظه اعتیاد می‌شود [۱۶-۱۴]. مورفین از طریق فعال سازی نورون‌های دوپامینرژیک مسیر تگمنتال شکمی به قشر پری فرونتال، هسته اکومبنس، بخش قدامی مغز و لیمبیک [۱۷] منجر به تحریک یادگیری نشانه‌های مربوط به کسب داروهای اعتیادآور می‌شود [۱۸]. یک نوع مهم یادگیری، شرطی شدن کلاسیک است. تحت فرآیند شرطی شدن، موجودات می‌توانند به تحریکاتی که به‌طور واقعی اتفاق نیفتاده است، پاسخ دهند و این پاسخ‌ها دقیقاً مشابه زمانی است که موجود در معرض محرک قرار گرفته است [۱۹]. ترجیح مکانی شرطی شده یک برنامه مبتنی بر رفتار است که از آن برای اندازه‌گیری قدرت اعتیادآور داروها و هم‌چنین میزان حافظه و یادگیری وابسته به محرک‌های پاداش - دهنده استفاده می‌شود [۲۰،۲۱]. پژوهشگران معتقدند بدترین عارضه جانبی سوء مصرف اپیوئیدها، افزایش میزان مصرف دارو و اعتیاد می‌باشد. معمولاً اعتیاد علاوه بر ایجاد انواع اختلالات فیزیولوژیک در بدن باعث ایجاد انواع آسیب‌های شخصیتی هم می‌شود تا جایی‌که فرد معتاد برای تأمین دارو حاضر است بسیاری از اولویت‌های زندگی، از جمله خانواده خود را قربانی کند.

سفید جعبه بر اساس ثابته ثبت شد و میانگین زمان حضور حیوان در بخش جفت شده با تحریک به عنوان داده اصلی تحت آنالیز آماری قرار می‌گرفت و در گروه‌های مختلف با یکدیگر مقایسه شد. در پایان دوره آزمایش داده‌های مربوط به میانگین زمان حضور حیوان در بخش جفت شده با تحریک در روزهای آزمون، مربوط به هر گروه، به وسیله نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۸ از طریق آزمون‌های تحلیل واریانس یک طرفه (one-way ANOVA)، دانکن و آزمون تی مستقل مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. هم‌چنین سطح معنی‌داری ۰/۰۵ درصد در نظر گرفته شد.

نتایج

مقایسه مدت زمان حضور حیوانات در بخش سیاه و سفید جعبه در روز پیش شرطی: در این روز موش‌ها از کل مدت زمان ده دقیقه حضور آزادانه در جعبه، $249/5 \pm 0/83$ ثانیه را در بخش سیاه و $248/1 \pm 0/87$ ثانیه را در بخش سفید سپری کردند. این نتیجه نشان می‌دهد موش‌ها در روز پیش شرطی ترجیح خاصی نسبت به یکی از بخش‌های سیاه و یا سفید جعبه نشان ندادند و ۵۰ درصد از زمان را در بخش سفید و ۵۰ درصد باقیمانده را در بخش سیاه سپری می‌کردند (جدول شماره ۱).

مقایسه مدت زمان حضور حیوانات در بخش جفت شده با تحریک در روزهای آزمون در گروه شاهد، تری‌هگزی فنیدیل و گروه موسیقی آرام با گروه کنترل و روز پیش شرطی: بر اساس نتایج آماری به دست آمده از آزمون‌های ذکر شده در قسمت پیشین، اختلاف معنی‌داری در میانگین زمان حضور حیوان در بخش جفت شده با تحریک بین گروه شاهد، تری‌هگزی فنیدیل و گروه موسیقی آرام با گروه کنترل در روزهای آزمایش و نسبت به روز اول (پیش شرطی) مشاهده نشد. هم‌چنین، در هر کدام از گروه‌های شاهد، تری‌هگزی فنیدیل و گروه موسیقی آرام به‌طور جداگانه اختلاف معنی‌داری در میانگین زمان حضور حیوان در بخش جفت شده با تحریک در روزهای آزمون مربوط به هر گروه مشاهده نگردید (جدول شماره ۲).

مقایسه مدت زمان حضور حیوانات در بخش جفت شده با تحریک در روزهای آزمون در گروه مورفین، مورفین+موسیقی آرام و مورفین+تری‌هگزی فنیدیل با گروه کنترل و روز پیش شرطی: در گروه مورفین، مورفین+موسیقی آرام و مورفین+تری‌هگزی فنیدیل افزایش معنی‌داری در میانگین زمان حضور حیوان در بخش جفت شده با تحریک در روزهای آزمون نسبت به روز پیش شرطی و گروه کنترل مشاهده شد. هم‌چنین، به‌طور جداگانه

این مرحله معمولاً حیوانات تمایلی نسبت به یک بخش خاص نشان نمی‌دادند و ۵۰ درصد در بخش سیاه و ۵۰ درصد از زمان در بخش سفید قرار می‌گرفتند. چنانچه حیوان مدت زمان بیشتری در یکی از بخش‌ها باقی می‌ماند از گروه حذف می‌شد. در این روز در شروع آزمایش حیوان در هر سمتی که قرار می‌گرفت برای او ثبت می‌شد تا در روز آزمون هم در همان سمت قرار داده شود. مرحله شرطی سازی ۸ روز بود. در این مرحله حیوانات پس از دریافت داروی مربوطه، به‌صورت یکی یکی به بخش سیاه یا سفید جعبه منتقل می‌شدند. در این مرحله دریچه گیوتینی بسته بود و حیوان به مدت ۳۰ دقیقه در همان بخش باقی می‌ماند و در صورتی که قرار بود در معرض موسیقی خاصی قرار بگیرد، در همان نیم ساعت به موسیقی مربوط به گروه خود گوش می‌داد. این عمل ۸ روز متوالی راس ساعت ۷ صبح تکرار می‌شد. رنگ این بخش ثبت می‌گردید تا در روز آزمون تمایل حیوان نسبت به همان بخش سنجیده شود. به این قسمت بخش جفت شده با تحریک هم گفته می‌شود [۲۴]. در این مرحله گروه کنترل بدون دریافت دارو و یا موسیقی به یکی از بخش‌های جعبه منتقل می‌شد. گروه شاهد ۰/۱ میلی‌لیتر آب مقطر به‌صورت زیر جلدی دریافت کرد و سپس به یکی از بخش‌های جعبه منتقل شد. و گروه مورفین 10mg/kg دارو بر اساس وزن بدن به‌صورت زیر جلدی دریافت می‌نمود [۲۵]. و بلافاصله به یکی از بخش‌های جعبه منتقل شد. گروه تری‌هگزی فنیدیل 1mg/kg دارو بر اساس وزن بدن به‌صورت زیر جلدی دریافت کرد و بعد از گذشت ۲۰ دقیقه که حداکثر اثر دارو ایجاد شد [۲۶]. به یکی از بخش‌های جعبه منتقل گردید. گروه موسیقی آرام به یکی از بخش‌های جعبه منتقل شد و به مدت ۳۰ دقیقه در معرض موسیقی آرام قرار گرفت. گروه مورفین+تری‌هگزی فنیدیل ابتدا داروی تری‌هگزی فنیدیل را دریافت نمود و بعد از ۲۰ دقیقه به آنها مورفین داده شد و سپس بلافاصله به یکی از بخش‌های جعبه منتقل شد. گروه مورفین+موسیقی آرام ابتدا مورفین را دریافت کرد و سپس به یک از بخش‌های جعبه منتقل شد و به موسیقی مربوط به گروه خودش گوش داد.

روزهای آزمون: شامل روز ۴، روز ۹ (۲۴ ساعت بعد از آخرین مرحله تیمار با دارو و موسیقی)، روز ۱۲ (۹۶ ساعت بعد از آخرین مرحله تیمار با دارو و موسیقی) و روز ۱۶ (۱۹۲ ساعت بعد از آخرین مرحله تیمار با دارو و موسیقی) بود. در این مرحله هرکدام از حیوانات به تفکیک در بخشی قرار داده شدند که در روز پیش شرطی در آن قرار داده بودند و این در حالی بود که دریچه گیوتینی برداشته شده و حیوان به مدت ۱۰ دقیقه به کل جعبه دسترسی داشت. مدت زمان حضور حیوان در بخش سیاه و

موسیقی آرام، افزایش معنی‌داری در میانگین زمان حضور در بخش جفت شده با تحریک در روزهای آزمون نسبت به گروه مورفین نشان می‌دهد. به علاوه، اختلاف معنی‌داری در مدت زمان حضور حیوان در بخش جفت شده با تحریک در روزهای مختلف آزمون در گروه مورفین+موسیقی آرام وجود ندارد (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱- میانگین و خطای معیار حضور حیوانات در دو

سمت جعبه در روز پیش شرطی (بر حسب ثانیه)		
حضور حیوانات در جعبه		
تعداد	در سمت سیاه	در سمت سفید
	$\mu \pm SD$	$\mu \pm SD$
۷۰	۲۴۹/۵۰±۸۳	۲۴۸/۱۵±۸۷

در گروه‌های ذکر شده اختلاف معنی‌داری در میانگین زمان سپری شده در بخش مورد نظر در روزهای آزمایش مربوط به هر گروه مشاهده نگردید (جدول شماره ۲).

مقایسه مدت زمان حضور حیوانات در بخش جفت شده با تحریک در روزهای آزمون در گروه مورفین+تری‌هگزین‌فینیدیل با گروه مورفین: نتایج نشان می‌دهند کاهش معنی‌داری در میانگین زمان حضور حیوان در بخش جفت شده با تحریک در روزهای آزمون در گروه مورفین+تری‌هگزین‌فینیدیل نسبت به گروه مورفین مشاهده می‌شود. هم‌چنین، اختلاف معنی‌داری در مدت زمان حضور حیوان در بخش جفت شده با تحریک در روزهای مختلف آزمون در گروه مورفین+تری‌هگزین‌فینیدیل وجود ندارد (جدول شماره ۲). مقایسه مدت زمان حضور حیوانات در بخش جفت شده با تحریک در روزهای آزمون در گروه مورفین+موسیقی آرام با گروه مورفین نتایج نشان می‌دهند گروه دریافت کننده مورفین+

جدول شماره ۲- میانگین و خطای معیار زمان سپری شده در بخش جفت شده با محرک در روزهای آزمون بین گروه‌های مورد پژوهش (بر حسب ثانیه)

گروه‌ها	تعداد	روز پیش شرطی			
		روز ۴	روز ۹	روز ۱۲	روز ۱۶
کنترل	۱۰	۲۵۰/۷±۱۱/۱#	۲۵۰/۰±۱۰/۹#	۲۴۷/۵±۱۱/۹#	۲۴۸/۷±۱۰/۹#
شاهد	۱۰	۲۴۹/۵±۱۰/۹#	۲۵۰/۳±۱۱/۲#	۲۴۷/۹±۱۱/۱#	۲۴۸/۵±۱۱/۲#
تری‌هگزین‌فینیدیل	۱۰	۲۴۹/۳±۱۰/۹#	۲۴۸/۹±۱۱/۳#	۲۵۰/۱±۱۱/۷#	۲۵۰/۸±۱۱/۲#
موسیقی آرام	۱۰	۲۵۱/۲±۱۰/۹#	۲۴۹/۵±۱۱/۲#	۲۴۷/۵±۱۱/۱#	۲۵۰/۳±۱۰/۷#
مورفین	۱۰	۲۴۲/۵±۱۱/۶#	۲۳۹/۶±۱۱/۴*	۲۳۹/۱/۳±۱۱/۰*	۲۴۰/۰/۱±۱۱/۲/۱*
تری‌هگزین‌مورفین+فینیدیل	۱۰	۲۴۵/۳±۱۱/۸#	۲۳۱/۶±۱۱/۱#	۲۳۸/۶±۱۱/۹#	۲۳۵/۵±۱۱/۱#
مورفین+موسیقی آرام	۱۰	۲۵۰/۲±۱۱/۰#	۲۴۲/۲±۱۱/۵#*	۲۴۱/۴±۱۱/۸#*	۲۴۵/۹±۱۱/۰#*

* نشان دهنده تفاوت معنادار در سطح $P \leq 0.05$ بین گروه مورد نظر با گروه کنترل در روزهای آزمون است.
نشان دهنده تفاوت معنادار در سطح $P \leq 0.05$ بین گروه مورد نظر با گروه مورفین در روزهای آزمون است.

بحث

اکومینس، هیپوتالاموس، اینسولا و قشر پری فرونتال میانی را جمع‌آوری کرده و در حافظه کاری حفظ می‌کند [۲۸]. آزمایشات نشان می‌دهند در موش‌هایی که با مورفین درمان شده‌اند، مقدار انکفالین در هسته اکومینس افزایش می‌یابد. پژوهشگران معتقدند انکفالین از طریق افزایش مقدار دوپامین در هسته اکومینس در پیش بینی پاداش و تقویت حافظه اعتیاد به مورفین نقش به‌سزایی دارد [۲۹]. نتایج آماری حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد تری‌هگزین‌فینیدیل باعث کاهش CPP مورفین می‌شود. پژوهشگران معتقدند فعالیت گیرنده‌های موسکاربینی و نیکوتینی استیل کولین در بخش مرکزی هسته اکومینس برای شرطی شدن لازم است. اینترنورون‌های کولینرژیک استریاتال، از طریق مهار نورون‌های گاباآرژیک باعث تقویت فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک در این

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهند مورفین باعث ایجاد وابستگی و اعتیاد در موش‌های سوری می‌شود. بسیاری از مطالعات نشان می‌دهند تزریق مورفین به‌عنوان آگونیست گیرنده μ اپیوئیدی از طریق افزایش دوپامین در ناحیه تگمنتال شکمی و هسته اکومینس باعث ایجاد یک انگیزش قوی برای کسب پاداش و یادگیری نشانه‌های وابسته به آن می‌شود [۲۷]. علاوه بر این، نورون‌های دوپامینرژیک از ناحیه تگمنتال شکمی به قشر پری فرونتال، مغز جلویی و لیمبیک هم کشیده می‌شوند. قشر پری فرونتال در حافظه کاری نقش دارد و قادر به حفظ اطلاعات لحظه‌ای و ایجاد هدف‌ها می‌باشد. این ناحیه اطلاعات انگیزشی نواحی قشر اوربیتوفرونتال، آمیگدال، استریاتوم پستی، هسته

منطقه می‌شوند و اغلب به صورت یک خروجی حرکتی/انگیزشی استریاتوم عمل می‌کنند [۳۰]. عوامل آنتی موسکارینیک در تخریب بسیاری از فرآیندهای رفتاری و حافظه نقش دارند. به طور مثال، آنتاگونیست گیرنده M1 باعث تخریب یادگیری در یک عملکرد وابسته به هیپوکامپ، حافظه کاری و حافظه فضائی در موش‌های صحرایی می‌شود. پژوهشگران معتقدند مصرف سیستمیک آنتاگو- نیست M1، تری هگزی فنیدیل، باعث تخریب، تثبیت و تقویت ترجیح مکانی شرطی در یک الگوی وابسته به مقدار می‌شود [۳۱]. این یافته‌ها با نتایج به دست آمده از این پژوهش هم‌خوانی دارد. mRNA گیرنده M5 تنها گیرنده موسکارینی است که در نورون- های دوپامینرژیک جسم سیاه و ناحیه تگمنتال شکمی بیان می- شوند. این گیرنده در تنظیم آزادسازی دوپامین از نورون‌های دوپا- مینرژیک مغز میانی نقش به سزایی دارد. با توجه به اثر نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتال شکمی در ایجاد پاسخ پاداشی اپیوئیدها و اثر تحریکی گیرنده‌های موسکارینی بر نورون‌های دوپامینرژیک این منطقه می‌توان گفت فعالیت گیرنده M5 باعث تعدیل رفتار و ارتباطات نوروشیمیایی پاداش دارویی و ترک می- شود [۳۲]. با توجه به اهمیت گیرنده‌های موسکارینی استیل کولین در ایجاد CPP القا شده با مورفین، احتمالاً تری هگزی فنیدیل با مهار این گیرنده‌ها باعث مهار CPP مورفین می‌شود. نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهند موسیقی آرام باعث افزایش CPP مورفین می‌شود. گوش دادن به موسیقی خوشایند، باعث فعال شدن یک سیستم جایزه دهنده در مغز می‌شود. موسیقی خوشایند هسته- های اکومینس، قشر اوریتوفرونتال و قشر فرونتال شکمی میانی را فعال می‌کند. علاوه بر این، موسیقی آرامش بخش باعث فعال شدن دو طرفه اینسولا، مخچه قدامی، مغز میانی، استریاتوم شکمی، تالاموس، آمیگدال، هیپوکامپ و ناحیه مکمل حرکتی می‌شود؛ نواحی ذکر شده در فرآیندهای انگیزشی دخالت دارند [۳۳]. پژوهشگران معتقدند جنبه‌های پاداشی و تقویتی گوش دادن به موسیقی خوشایند، با افزایش مقدار دوپامین در ناحیه تگمنتال شکمی و هسته اکومینس ایجاد می‌شود و جنبه لذت بخشی پاداش با انتقال اپیوئید درون‌زاد به هسته اکومینس ایجاد می‌گردد و به نوبت با ورود دوپامین از ناحیه تگمنتال شکمی تنظیم می‌شود [۳۴]. موسیقی و سایر تجربیات خوشایند مثل انواع داروهای اعتیادآور، از طریق آزادسازی گابا در آمیگدال و دیگر نواحی لیمبیک و همچنین افزایش مقدار اپیوئید درون‌زاد در هسته‌های اکومینس باعث ایجاد اثرات آرام بخش می‌شوند. یافته‌ها نشان می- دهند، لذت ناشی از گوش دادن به موسیقی خوشایند، با نالوکسان که یک آنتاگونیست شناخته شده اپیوئیدها می‌باشد بلوکه می‌شود

[۳۵]. همچنین، موسیقی خوشایند به ذخیره و بازیابی اطلاعات کمک می‌کند. درمان با موسیقی خوشایند از طریق بهبود حافظه باعث درمان بیماری آلزایمر می‌شود. موسیقی خوشایند با فعال کردن مغز راست باعث یادگیری و حفظ اطلاعات می‌شود. بر طبق تحقیقات جدید، مشخص شده است که قدرت یادگیری با استفاده از موسیقی خوشایند تا ۵ برابر افزایش می‌یابد. در واقع شواهد نشان می‌دهند پاداش‌های طبیعی و عوامل فارماکولوژیکی آزاد کننده دوپامین به صورت اسب‌های تروژان عمل می‌کنند و مکانیسم‌های یادگیری رفتارهای وابسته به پاداش را ایجاد می‌نمایند [۳۶]. بنابراین، احتمالاً موسیقی تنها در باران به صورت یک انگیزش مثبت باعث تقویت حافظه اعتیاد گردیده است. بر اساس نتایج به دست آمده از این پژوهش اثرات مورفین تا ۸ روز پس از ترک مصرف باقی مانده است. بسیاری از پژوهشگران گزارش داده‌اند CPP، ۱۲-۲ هفته بعد از ترک مورفین و ۶ هفته بعد از ترک کوکائین، با قدرتی مشابه باقی می‌ماند. یافته‌ها نشان می‌دهند مصرف مورفین باعث ایجاد آسیب در مسیرهای نورونی ناحیه هیپوکامپ و مغز میانی می‌شود [۳۷]. در نتیجه، به دنبال مصرف مورفین بیان پروتئین PSD-95 در این نواحی افزایش می‌یابد و از طریق ترمیم بافت‌های عصبی باعث ایجاد انعطاف‌پذیری سیناپسی و لذت و میل به مصرف دارو می‌گردد. با قطع مصرف مورفین جراحات وارده بر ساختارهای نورونی و همچنین بیان این پروتئین متوقف می‌گردد، اما آن انعطاف‌پذیری ایجاد کننده میل به مصرف دارو همچنان باقی می‌ماند و باعث تحریک مصرف کننده به مصرف دوباره دارو می‌شود [۳۸]. پژوهشگران معتقدند افزایش ترجیح در موش‌های درمان شده با مورفین به خاطر حساسیت به پاداش مورفین است و به وسیله تغییر در قابلیت تحریک‌پذیری نورون‌ها و تولید پروتئین FOS ایجاد می‌شود. در هنگام شرطی شدن، تغییر در بیان پروتئین FOS در سینگولیت قدامی، هسته اکومینس و آمیگدال اتفاق می‌افتد؛ این نواحی در اثرات طولانی مدت اعتیاد بر رفتار و به ویژه بیان ترجیح مکانی وابسته به دارو نقش دارند. FOS به تنهایی نمی‌تواند ترجیح مکانی را ایجاد کند، اما در حفظ و یا خاموش‌سازی شرطی شدن نقش دارد [۳۹]. به- دنبال قطع مصرف مورفین بیان c-fos mRNA بر روی نورون- های گابارژیک در هسته اکومینس، ناحیه تگمنتال شکمی، آمیگدال و هیپوکامپ افزایش می‌یابد و فعالیت این نورون‌ها را کاهش می- دهد و از این طریق فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک در این نواحی را افزایش داده و بدین وسیله باعث ایجاد انگیزش برای مصرف مورفین می‌شود و حافظه اعتیاد را تقویت می‌کند [۴۰]. بنابراین، پژوهشگران پیشنهاد می‌کنند اعتیاد یک بیماری قابل برگشت است

مورفین تا ۸ روز پس از ترک مصرف باقی خواهد ماند. بنابراین، پیشنهاد می‌شود در درمان بیماری اعتیاد از موسیقی‌های ناهنجار که مطابق با سلیقه فرد نیست و یا هر فاکتور شیمیایی تضعیف کننده حافظه به عنوان یک عامل تضعیف کننده حافظه اعتیاد و وابستگی استفاده شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بر خود واجب می‌دانند از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس برای همراهی در اجرای این تحقیق تشکر و قدردانی نمایند.

References:

- [1] LaBar KS, Cabeza R. Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7(1): 54-64.
- [2] Levin ED, McClernon FJ, Rezvani AH. Nicotinic effects on cognitive function: behavioral characterization, pharmacological specification, and anatomic localization. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 184(3-4): 523-39.
- [3] Carew TJ, Hawkins RD, Kandel ER. Differential classical conditioning of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia californica*. *Science* 1983; 219(4583): 397-400.
- [4] Perry EK, Smith CJ, Perry RH, Whitford C, Johnson M, Birdsall NJ. Regional distribution of muscarinic and nicotinic cholinergic receptor binding activities in the human brain. *J Chem Neuroanat* 1989; 2(4):189-99.
- [5] Jafari MR, Zarrindast MR, Djahangiri B. Influence of cholinergic system modulators on morphine state-dependent memory of passive avoidance in mice. *Physiol Behav* 2006; 88(1-2): 146-51.
- [6] Wezenberg E, Verkes RJ, Sabbe BG, Ruigt GS, Hulstijn W. Modulation of memory and visuospatial processes by biperiden and rivastigmine in elderly healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 181(3): 582-94.
- [7] Carrigan KA, Dykstra LA. Behavioral effects of morphine and cocaine in M1 muscarinic acetylcholine receptor-deficient mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 191(4): 985-93.
- [8] Osuch EA, Bluhm RL, Williamson PC, Théberge J, Densmore M, Neufeld RW. Brain activation to favorite music in healthy controls and depressed patients. *NeuroReport* 2009; 20(13): 1204-8.
- [9] Kelley AE, Berridge KC. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. *J Neurosci* 2002; 22(9): 3306-11.
- [10] Sun YM, Yang JZ, Sun HY, Ma YY, Wang JH. Establishment of tree shrew chronic morphine

که فرآیندهای مربوط به انگیزش و حافظه در آن نقش به‌سزایی دارند و قطع مصرف اپیوئیدها باعث افزایش انگیزش و تمایل به دارو می‌شود و بدین وسیله در حفظ رفتار اعتیاد به دارو شرکت می‌کنند.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج به‌دست آمده از این پژوهش می‌توان گفت که موسیقی خوشایند باعث تقویت حافظه اعتیاد می‌شود و این در حالی است که عوامل تضعیف کننده حافظه، مثل داروی تری هگزتری فنیدیل حافظه اعتیاد را تضعیف می‌کنند. هم‌چنین، اثرات

- dependent model. *Dongwuxue Yanjiu* 2012; 33(1): 14-8.
- [11] Torregrossa MM, Corletta PR, Taylor JR. Aberrant learning and memory in addiction. *Neurobiol Learn Mem* 2011; 96(4): 609-23.
 - [12] Young KA, Gobrogge KL, Wang Z. The role of mesocorticolimbic dopamine in regulating interactions between drugs of abuse and social behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35(3): 498-515.
 - [13] Feltenstein MW, See RE. The neurocircuitry of addiction. *Br J Pharmacol* 2008; 154(2): 261-74.
 - [14] Hyman SE. Addiction: a disease of learning and memory. *Am J Psychiatry* 2005; 162(8): 1414-22.
 - [15] Everitt BJ, Cardinal RN, Parkinson JA, Robbins TW. Appetitive behavior: impact of amygdala-dependent mechanisms of emotional learning. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 985: 233-50.
 - [16] Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 2005; 8(11): 1481-9.
 - [17] Borgkvist A, Valjent E, Santini E, Hervé D, Girault JA, Fisone GD. Context- and dopamine D1 receptor-dependent activation of ERK in morphine-sensitized mice. *Neuropharmacology* 2008; 55(2): 230-7.
 - [18] Cohen JD, Braver TS, Brown JW. Computational perspectives on dopamine function in prefrontal cortex. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12(2): 223-29.
 - [19] Campbell JO, Wood RD, Spear LP. Cocaine and morphine-induced place conditioning in adolescent and adult rats. *Physiol Behav* 2000; 68(4): 487-93.
 - [20] Bardo MT, Bevins RA. Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward?. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 153(1): 31-43.

- [21] Regard M, Knoch D, Gütlting E, Landis T. Brain damage and addictive behavior. A neuropsychological and electroencephalogram investigation. **Cog Behav Neurol** 2003; 16(1): 47–53.
- [22] Koob GF, Simon EJ. The neurobiology of addiction: where we have been and where we are going. **J Drug Issues** 2009; 39(1): 115–32.
- [23] Funada M, Sato M, Makino Y, Wada K. Evaluation of rewarding effect of toluene by the conditioned place preference procedure in mice. **Brain Res Brain Res Protoc** 2002; 10(1): 47–54.
- [24] Huston JP, de Souza Silva MA, Topic B, Müller CP. What's conditioned in conditioned place preference?. **Trends Pharmacol Sci** 2013; 34(3): 162–6.
- [25] Vargas-Perez H, Ting-A-Kee R, Walton CH, Hansen DM, Razavi R, Clarke L. Ventral tegmental area BDNF Induces an opiate-dependent. **Science** 2009; 324(5935): 1732–34.
- [26] Thiel KJ, Okun AC, Neisewander JL. Social reward-conditioned place preference: A model revealing an interaction between cocaine and social context rewards in rats. **Drug Alcohol Depend** 2008; 96(3): 202–12.
- [27] Nestler EJ. Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. **Trends Pharmacol Sci** 2004; 25(4): 210–8.
- [28] Schoenbaum G, Roesch M. Orbitofrontal cortex, associative learning, and expectancies. **Neuron** 2005; 47(5): 633–6.
- [29] Nieto MM, Wilson J, Cupo A, Roques BP, Noble F. Chronic morphine treatment modulates the extracellular levels of endogenous enkephalins in rat brain structures involved in opiate dependence: a microdialysis study. **J Neurosci** 2002; 22(3): 1034–41.
- [30] Voorn P, Vanderschuren LJ, Groenewegen HJ, Robbins TW, Pennartz CM. Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. **Trends Neurosci** 2004; 27(8): 468–74.
- [31] Threlfell S, Clements MA, Khodai T, Pienaar IS, Exley R, Wess JR, et al. Striatal muscarinic receptors promote activity dependence of dopamine transmission via distinct receptor subtypes on cholinergic interneurons in ventral versus dorsal striatum. **J Neurosci** 2010; 30(9): 3398–408.
- [32] Shirayama Y, Chaki S. Neurochemistry of the nucleus accumbens and its relevance to depression and antidepressant action in rodents. **Curr Neuropharmacol** 2006; 4(4): 277–91.
- [33] Tavakoli F, Hoseini SE, Mokhtari M, Vahdati A, Razmi N, Vessal M. Role of music in morphine rewarding effects in mice using conditioned place preference method. **Neuro Endocrinol Lett** 2012; 33(7): 709–12.
- [34] Blood AJ, Zatorre RJ. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2001; 98(20): 11818–23.
- [35] Wächter T, Lungu OV, Liu T, Willingham DT, Ashe J. Differential effect of reward and punishment on procedural learning. **J Neurosci** 2009; 29(2): 436–43.
- [36] Schulze K, Mueller K, Koelsch S. Neural correlates of strategy use during auditory working memory in musicians and non-musicians. **Eur J Neurosci** 2011; 33(1): 189–96.
- [37] Han JG, Zhu H, Chen GD, Chen P, Luo LM, Liu XN, et al. The expression of BDNF and PSD-95 in hippocampal CA1 region of morphine-withdrawn rat with different dependent times. **Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban** 2008; 39(2): 253–5.
- [38] Zhu H, Li LH, Yang JL. Microscopic and electron microscopic observation on dependence-related cerebral regions in morphine-dependent rats. **Chinese J Forensic Med** 2006; 21(1): 9–13.
- [39] De Vries TJ, Shippenberg TS. Neural systems underlying opiate addiction. **J Neurosci** 2002; 22(9): 3321–25.
- [40] Bissiere S, Humeau Y, Luthi A. Dopamine gates LTP induction in lateral amygdala by suppressing feedforward inhibition. **Nat Neurosci** 2003; 6(6): 587–92.