

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

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

خلاصه:

سابقه و هدف: اعتماد 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 کولینزیک 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 ۳۰–۳۵ گرم به گروه‌های کنترل، شاهد و گروه‌های تجربی تقسیم شدند. گروه‌های تجربی به ترتیب با مورفین، تری هگزی فنیدیل، موسیقی آرام، مورفین+تری هگزی فنیدیل و مورفین+موسیقی آرام تیمار شدند. از مورفین به عنوان یک داروی ایجاد کننده وابستگی و از تری هگزی فنیدیل به عنوان یک فاکتور تضعیف کننده حافظه استفاده گردید. همچنین، از یک موسیقی بی‌کلام جهت بررسی اثر موسیقی آرام به خش استفاده شد. به منظور تشخیص میزان وابستگی از روش ترجیح مکانی شرطی (CPP Conditioned Place Preference) استفاده گردید.

نتایج: اختلاف معنی داری در ترجیح مکانی شرطی در گروه کنترل نسبت به گروه‌های شاهد، تری هگزی فنیدیل و موسیقی آرام وجود نداشت. مقایسه ترجیح مکانی شرطی در گروه مورفین و کنترل نشان‌دهنده افزایش معنی دار ($P \leq 0.05$) در گروه مورفین می‌باشد. هم‌چنین، کاهش معنی داری ($P \leq 0.05$) در ترجیح مکانی شرطی در گروه مورفین+تری هگزی 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 هگزی فنیدیل و موسیقی آرام به ترتیب با مهار و افزایش فعالیت نورون‌های دوپامینزیک، CPP الفا شده با مورفین را کاهش و افزایش می‌دهند.

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

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

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 می‌دهند، نورون‌های کولینزیک به طور وسیعی در نواحی درگیر در حافظه پراکنده هستند و در ذخیره سازی و بازیابی اطلاعات نقش به سزایی دارند. تحریک گیرنده‌های موسکارینی 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 هیپوسین به عنوان یک مهار کننده گیرنده موسکارینی باعث تخریب فرآیندهای شناختی، انگیزش و حافظه می‌شود [۳]. با توجه به پراکنده‌گی گستره گیرنده‌های کولینزیک در سیستم عصبی مرکزی [۴] و نقش این گیرنده‌ها در فعالیت‌های حرکتی، رفتارهای انگیزشی، درد، یادگیری و حافظه می‌توان گفت مابین سیستم کولینزیک و اپوئیدرژیک برهمکنش-هایی وجود دارد [۵]. تری هگزی فنیدیل که معمولاً به نام Benzhexol هم شناخته می‌شود، یک داروی ضد پارکینسون، از خانواده داروهای ضد موسکارینی است. مقادیر بالای دارو باعث

مقدمه

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 می‌کند و سرانجام بازیابی می‌شود. هر کدام از نواحی مغزی درگیر در نوروآناتومی حافظه مانند هیپوکامپ، آمیگدال، استریاتوم در انواع خاصی از حافظه دخالت دارند.

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

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

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

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

* لشان نویسنده مسئول؛ فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، گروه زیست‌شناسی

تلفن: ۰۷۲۸۳۳۱۱۱۷۲؛ پست الکترونیک: ebrahim.hossini@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۹/۲؛ تاریخ پذیرش نهایی: 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 آتناگونیست کولینتربیک و هم‌چنین موسیقی آرام بر ایجاد وابستگی به مورفین می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۰ با همکاری بخش زیست‌شناسی 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 سرموش سوری نر بالغ با وزن تقریبی ۳۰-۳۵ گرم استفاده شد. حیوانات به ۷ گروه ۱۰ تایی شامل گروه کنترل، شاهد و ۵ گروه تجربی درمان شده با مورفین، تری‌هگزی فنیدیل، موسیقی آرام، مورفین+تری‌هگزی فنیدیل و مورفین+موسیقی آرام تقسیم شدند. بهمنظور ایجاد وابستگی در حیوانات از دارویی مورفین استفاده شد. هم‌چنین، از داروی تری‌هگزی فنیدیل به عنوان یک فاکتور تضعیف کننده حافظه استفاده گردید. داروی مورفین از شرکت داروسازی داروپخش و داروی تری‌هگزی فنیدیل از شرکت داروسازی ایران دارو خریداری شد و به صورت محلول در آب م قطر به صورت زیرجلدی به حیوان تزریق شد. موسیقی آرام مورد استفاده در این پژوهش موسیقی بی‌کلام تنها در باران با ضربه‌انک ۸۰ بود که توسط آقای هونمن 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 به صورت یکی و تصادفی در یکی از بخش‌های سیاه، سفید یا راهروی میانی جعبه قرار داده می‌شدند 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 سفید جعبه بر اساس ثانیه ثبت می‌شد. در

ایجاد مسمومیت مشابه آتروپین می‌شود. این دارو با تمایل بسیار بالا به گیرنده موسکارینی M1 و با تمایل کمتر به سایر گیرنده‌های موسکارینی متصل می‌شود [۶,۷]. موسیقی در همه دوران‌ها با انسان همراه بوده است، و قدمت اش 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 موجود در توجیه کرد [۹]. مورفین مهم‌ترین ترکیب آلکالوئیدی موجود در تریاک می‌باشد و معمولاً از شیره خشکخاش 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 بهسازی دارد [۱۱]. فعالیت سیستم دوپامینی مزوکورتیکولیمیک که از ناحیه تگمتال شکمی منشا می‌گیرد و به سوی هسته اکومینس 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 موثر است [۱۳]. مصرف مورفین باعث تقویت حافظه اعتیاد می‌شود [۱۴-۱۶]. مورفین از طریق فعال سازی نورون‌های دوپامینتربیک مسیر تگمتال شکمی به قشر پری فرونتال، هسته اکومینس، 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 به طور واقعی اتفاق نیافتداده است، پاسخ دهند و این پاسخ‌ها دقیقاً مشابه زمانی است که موجود در معرض محرك 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 محرك‌های 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 جایی که فرد معتاد برای تامین دارو حاضر است بسیاری از اولویت‌های زندگی، از جمله خانواده خود را قربانی کند.

سفید جعبه بر اساس ثانیه ثبت شد و ميانگين زمان حضور حيوان در بخش جفت شده با تحريرک به عنوان داده اصلی تحت آناليز آماری قرار می گرفت و در گروههای مختلف با يكديگر مقايسه شد. در پايان دوره آزمایش داده های مربوط به ميانگين زمان حضور حيوان در بخش جفت شده با تحريرک در روزهای آزمون، مربوط به هر گروه، بواسيله نرم افزار آماري SPSS ويراييش ۱۸ و از طريق آزمون های تحليل واريابنس يك طرفه (one-way ANOVA)، دانکن و آزمون تى مستقل مورد تجزيه و تحليل آماری قرار گرفت. همچنان سطح معنی داری 0.05% درصد در نظر گرفته شد.

نتایج

مقايسه مدت زمان حضور حيوانات در بخش سياه و سفید جعبه در روز پيش شرطي: در اين روز موشها از كل مدت زمان ده دقيقه حضور آزادانه در جعبه، $249/5 \pm 0.83$ ثانие را در بخش سياه و $248/1 \pm 0.87$ ثانие را در بخش سفید سپري کردند. اين نتيجه نشان مي دهد موشها در روز پيش شرطي ترجيع خاصي نسبت به يكى از بخشهاي سياه و يا سفید جعبه نشان ندادند و 50% درصد از زمان را در بخش سفید و 50% درصد باقیمانده را در بخش سياه سپري مي کردند (جدول شماره ۱).

مقايسه مدت زمان حضور حيوانات در بخش جفت شده با تحريرک در روزهای آزمون در گروه شاهد، ترى هگزى فنيديل و گروه موسيقى آرام با گروه كترل و روز پيش شرطي: بر اساس نتایج آماري به دست آمده از آزمون های ذكر شده در قسمت پيشين، اختلاف معنی داري در ميانگين زمان حضور حيوان در بخش جفت شده با تحريرک بين گروه شاهد، ترى هگزى فنيديل و گروه موسيقى آرام با گروه كترل در روزهای آزمایش و نسبت به روز اول (پيش شرطي) مشاهده نشد. همچنان، در هر كدام از گروههای شاهد، ترى هگزى فنيديل و گروه موسيقى آرام به طور جداگانه اختلاف معنی داري در ميانگين زمان حضور حيوان در بخش جفت شده با تحريرک در روزهای آزمون مربوط به هر گروه مشاهده نگردید (جدول شماره ۲).

مقايسه مدت زمان حضور حيوانات در بخش جفت شده با تحريرک در روزهای آزمون در گروه مورفين، مورفين+موسيقى آرام و مورفين+تري هگزى فنيديل با گروه كترل و روز پيش شرطي: در گروه مورفين، مورفين+موسيقى آرام و مورفين+تري هگزى فنيديل افزایش معنی داري در ميانگين زمان حضور حيوان در بخش جفت شده با تحريرک در روزهای آزمون نسبت به روز پيش شرطي و گروه كترل مشاهده شد. همچنان، به طور جداگانه

اين مرحله معمولاً حيوانات تمایلي نسبت به يك بخش خاص نشان نمی دادند و 50% درصد در بخش سياه و 50% درصد از زمان در بخش سفید قرار می گرفتند. چنانچه حيوان مدت زمان بيشتری در يكى از بخشها باقی مي ماند از گروه حذف می شد. در اين روز در شروع آزمایش حيوان در هر سمتی که قرار می گرفت براي او ثبت می شد تا در روز آزمون هم در همان سمت قرار داده شود. مرحله شرطی سازی 8 روز بود. در اين مرحله حيوانات پس از درياافت داروي مربوطه، به صورت يكى يكى به بخش سياه يا سفید جعبه منتقل مي شدند. در اين مرحله در يچه گيوتيني بسته بود و حيوان به مدت 30 دقيقه در همان بخش باقی مي ماند و در صورتی که قرار بود در معرض موسيقى خاصي قرار بگيرد، در همان نيم ساعت به موسيقى مربوط به گروه خود گوش مي داد. اين عمل 8 روز متوالی راس ساعت 7 صبح تکرار مي شد. رنگ اين بخش ثبت می گرددند تا در روز آزمون تمایل حيوان نسبت به همان بخش سنجideh شود. به اين قسمت بخش جفت شده با تحريرک هم گفته مي شود [۲۴]. در اين مرحله گروه كترل بدون درياافت دارو و يا موسيقى به يكى از بخشهاي جعبه منتقل مي شد. گروه شاهد $0/1$ ميليلتر آب مقطر به صورت زير جلدی درياافت كرد و سپس به يكى از بخشهاي جعبه منتقل شد. و گروه مورفين 10mg/kg دارو بر اساس وزن بدن به صورت زير جلدی درياافت مي نمود [۲۵]. و بلا فاصله به يكى از بخشهاي جعبه منتقل شد. گروه ترى هگزى فنيديل 1mg/kg دارو بر اساس وزن بدن به صورت زير جلدی درياافت كرد و بعد از گذشت 20 دقيقه که حداکثر اثر دارو ايجاد شد [۲۶]، به يكى از بخشهاي جعبه منتقل گردید. گروه موسيقى آرام به يكى از بخشهاي جعبه منتقل شد و به مدت 30 دقيقه در معرض موسيقى آرام قرار گرفت. گروه مورفين+تري هگزى فنيديل ابتدا داروي ترى هگزى فنيديل را درياافت نمود و بعد از 20 دقيقه به آنها مورفين داده شد و سپس بلا فاصله به يكى از بخشهاي جعبه منتقل شد. گروه مورفين+موسيقى آرام ابتدا مورفين را درياافت كرد و سپس به يكى از بخشهاي جعبه منتقل شد و به موسيقى مربوط به گروه خودش گوش داد.

روزهای آزمون: شامل روز 4 ، روز 9 24 ساعت بعد از آخرین مرحله تيمار با دارو و موسيقى)، روز 12 96 ساعت بعد از آخرین مرحله تيمار با دارو و موسيقى) و روز 16 192 ساعت بعد از آخرین مرحله تيمار با دارو و موسيقى) بود. در اين مرحله هر كدام از حيوانات به تفكik در بخش قرار داده شدند که در روز پيش شرطي در آن قرار داده شده بودند و اين در حالی بود که در يچه گيوتيني برداشته شده و حيوان به مدت 10 دقيقه به كل جعبه دسترسی داشت. مدت زمان حضور حيوان در بخش سياه 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	۲۴۹/۵±۰/۸۳	۲۴۸/۱±۰/۸۷

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+تری‌هگزی‌فنیدیل 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+تری‌هگزی‌فنیدیل نسبت به گروه مورفین مشاهده می‌شود. هم‌چنان، اختلاف معنی‌داری در مدت زمان حضور حیوان در بخش جفت شده با تحریک در روزهای مختلف آزمون در گروه مورفین+تری‌هگزی‌فنیدیل 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 محرك در روزهای آزمون بين گروه‌های مورد پژوهش (بر حسب ثانیه)

روز آزمون			تعداد	گروه‌ها
روز ۱۶	روز ۱۲	روز ۹	روز پیش شرطی	
			$\mu \pm SD$	
۲۴۸/۷±۰/۹#	۲۴۶/۵±۱/۴#	۲۴۷/۴±۱/۹#	۲۵۰/۰±۰/۹#	۱۰ کنترل
۲۴۸/۵±۱/۲#	۲۴۷/۹±۱/۱#	۲۴۷/۴±۱/۳#	۲۵۰/۳±۱/۲#	۱۰ شاهد
۲۵۰/۸±۱/۷#	۲۴۷/۴±۰/۹#	۲۵۰/۱±۱/۷#	۲۴۸/۹±۱/۳#	۱۰ تری‌هگزی‌فنیدیل
۲۵۰/۳±۰/۷#	۲۴۸/۸±۰/۸#	۲۴۷/۵±۱/۱#	۲۴۹/۵±۱/۲#	۱۰ موسیقی آرام
*۴۰۰/۱±۲/۱	*۳۹۳/۴±۲/۹	*۳۹۱/۳±۴/۰	*۳۹۷/۴±۲/۴	۱۰ مورفین
#,*۳۳۸/۷±۱/۴	#,*۳۳۵/۸±۱/۴	#,*۳۳۸/۶±۱/۹	#,*۳۳۱/۶±۱/۱	۱۰ تری‌هگزی‌فنیدیل
۴۳۹/۴±۲/۰#,*	۴۴۵/۹±۲/۰#,*	۴۴۱/۴±۲/۱#,*	۴۴۲/۷±۲/۵#,*	۱۰ مورفین+موسیقی آرام

*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 مورفین در روزهای آزمون است.

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

بحث

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهند مورفین باعث ایجاد وابستگی و اعتیاد در موشاهی سوری می‌شود. بسیاری از مطالعات نشان می‌دهند تزریق مورفین به عنوان آگونیست گیرنده ۱اً اپوئیدی از طریق افزایش دوپامین در ناحیه تگمتال شکمی و هسته اکومبنس باعث ایجاد یک انگیزش قوی برای کسب پاداش و یادگیری نشانه‌های وابسته به آن می‌شود [۲۷]. علاوه بر این، نورون‌های دوپامینرژیک از ناحیه تگمتال شکمی به قشر پری فرونتال، مغز جلویی و لیمیک 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 پشتی، هسته

[۳۵]. همچنین، موسيقى خوشابند به ذخیره و بازيابي اطلاعات کمک می‌کند. درمان با موسيقى خوشابند از طريق بهبود حافظه باعث درمان بيماري آلزايمير می‌شود. موسيقى خوشابند با فعال کردن مغز راست باعث يادگيری و حفظ اطلاعات می‌شود. بر طبق تحقیقات جدید، مشخص شده است که قدرت يادگيری با استفاده از موسيقى خوشابند تا ۵ برابر افزایش می‌يابد. در واقع شواهد نشان می‌دهند پاداش‌های طبيعی و عوامل فارماکولوژيکی آزاد کننده دوپامين بهصورت اسب‌های تروزان عمل می‌کنند و مکانيسم‌های يادگيری رفتارهای واپسنه به پاداش را ايجاد می‌نمایند [۳۶]. بنابراین، احتمالاً موسيقى تنها در باران بهصورت يك انگيزش مثبت باعث تقويت حافظه اعتياد گردیده است. بر اساس نتایج بهدست آمده از اين پژوهش اثرات مورفين تا ۸ روز پس از ترك مصرف باقی مانده است. بسياری از پژوهشگران گزارش داده‌اند CPP، ۲-۱۲ هفته بعد از ترك مورفين و ۶ هفته بعد از ترك کوکائين، با قدرتی مشابه باقی می‌ماند. يافته‌ها نشان می‌دهند مصرف مورفين باعث ايجاد آسيب در مسیرهای نورونی ناحيه هيبوکامپ و مغز ميانی می‌شود [۳۷]. در نتيجه، بهدبال مصرف مورفين بيان پروتين PSD-95 در اين نواحي افزایش می‌يابد و از طريق ترميم بافت‌های عصبي باعث ايجاد انعطاف‌پذيری سيناپسى و لذت و ميل به مصرف دارو می‌گردد. با قطع مصرف مورفين جراحات واردہ بر ساختارهای نورونی و همچنین بيان اين پروتين متوقف می‌گردد، اما آن انعطاف‌پذيری ايجاد کننده ميل به مصرف دارو هم‌چنان باقی می‌ماند و باعث تحريك مصرف کننده به مصرف دوباره دارو می‌شود [۳۸]. پژوهشگران معتقدند افزایش ترجيح در موش‌های درمان شده با مورفين به خاطر حساسیت به پاداش مورفين است و به‌وسیله تغيير در قابلیت تحريك‌پذيری نورون‌ها و تولید پروتئین FOS ايجاد می‌شود. در هنگام شرطی شدن، تغيير در بيان پروتئین FOS در سينگوليت قدامي، هسته اکومبنس و آميگدال اتفاق می‌افتد؛ اين نواحي در اثرات طولاني مدت اعتياد بر رفتار و به‌ویژه بيان ترجيح مكانی واپسنه به دارو نقش دارند. FOS به تهایي نمی‌تواند ترجيح مكانی را ايجاد کند، اما در حفظ و يا خاموش‌سازی شرطی شدن نقش دارد [۳۹]. به‌دبال قطع مصرف مورفين بيان mRNA c-fos در روی نورون‌های گاباژيریک در هسته اکومبنس، ناحيه تكمتال شکمی، آميگدال و هيبوکامپ افزایش می‌يابد و فعالیت اين نورون‌ها را کاهش می‌دهد و از اين طريق فعالیت نورون‌های دوپامينزيریک در اين نواحي را افزایش داده و بدین وسیله باعث ايجاد انگيزش برای مصرف مورفين می‌شود و حافظه اعتياد را تقويت می‌کند [۴۰]. بنابراین، پژوهشگران پيشنهاد می‌کنند اعتياد يك بيماري قابل برگشت است

منطقه می‌شوند و اغلب بهصورت يك خروجي حرکتی/انگيزشی استریاتوم عمل می‌کنند [۳۰]. عوامل آنتی موسكارینیک در تخریب بسياری از فرآيندهای رفتاری و حافظه نقش دارند. بهطور مثال، آناتاگونیست گیرنده M1 باعث تخریب يادگيری در يك عملکرد واپسنه به هيبوکامپ، حافظه کاري و حافظه فضائي در موش‌های صحرابی می‌شود. پژوهشگران معتقدند مصرف سیستمیک آناتاگونیست M1، ترى هگری فنیدل، باعث تخریب، ثبت و تقويت ترجيع مكانی شرطی در يك الگوی واپسنه به مقدار می‌شود [۳۱]. اين يافته‌ها با نتایج بهدست آمده از اين پژوهش هم خوانی دارد. mRNA گیرنده M5 تنها گیرنده موسكارینی است که در نورون‌های دوپامینزيریک جسم سیاه و ناحيه تكمتال شکمی بیان می‌شوند. اين گیرنده در تنظیم آزادسازی دوپامین از نورون‌های دوپامینزيریک مغز ميانی نقش بهسازی دارد. با توجه به اثر نورون‌های دوپامینزيریک ناحيه تكمتال شکمی در ايجاد پاسخ پاداشی اپيوئيدها و اثر تحريکي گيرنده‌های موسكاريني بر نورون‌های دوپامينزيریک اين منطقه می‌توان گفت فعالیت گيرنده M5 باعث تعديل رفتار و ارتباطات نوروشیمیابی پاداش دارویی و ترك می‌شود [۳۲]. با توجه به اهمیت گيرنده‌های موسكارینی استیل کولین در ايجاد CPP القا شده با مورفين، احتمالاً ترى هگری فنیدل با مهار اين گيرنده‌ها باعث مهار CPP مورفين می‌شود. نتایج حاصل از اين تحقیق نشان می‌دهند موسيقى آرام باعث افزایش CPP مورفين می‌شود. گوش دادن به موسيقى خوشابند، باعث فعل شدن يك سیستم جایزه دهنده در مغز می‌شود. موسيقى خوشابند هسته‌های اکومبنس، قشر اوپریتوفرونتال و قشر فرونتمال شکمی ميانی را فعل می‌کند. علاوه بر اين، موسيقى آرامش بخش باعث فعل شدن دو طرفه اینسولا، مخچه قدامي، مغز ميانی، استریاتوم شکمی، تalamوس، آميگدال، هيبوکامپ و ناحيه مکمل حرکتی می‌شود؛ نواحي ذكر شده در فرآيندهای انگيزشی دخالت دارند [۳۳]. پژوهشگران معتقدند جنبه‌های پاداشی و تقویتی گوش دادن به موسيقى خوشابند، با افزایش مقدار دوپامين در ناحيه تكمتال شکمی و هسته اکومبنس ايجاد می‌شود و جنبه لذت بخشی پاداش با انتقال اپيوئيد درونزاد به هسته اکومبنس ايجاد می‌گردد و به نوبت با ورود دوپامين از ناحيه تكمتال شکمی تنظیم می‌شود [۳۴]. موسيقى و سایر تجربیات خوشابند مثل انواع داروهای اعتیادآور، از طريق آزادسازی گابا در آميگدال و دیگر نواحي لیمیک و همچنین افزایش مقدار اپيوئيد درونزاد در هسته‌های اکومبنس باعث ايجاد اثرات آرام بخش می‌شوند. يافته‌ها نشان می‌دهند، لذت ناشی از گوش دادن به موسيقى خوشابند، با نالوكسان که يك آناتاگونیست شناخته شده اپيوئيدها می‌باشد بلوكه می‌شود

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

نویسنده‌گان 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, McClemon 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, Djahanguiri 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 dependent model. *Dongwuxue Yanjiu* 2012; 33(1): 14-8.
- [11] Torregrossaa 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] Feltenstein1 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.

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

نتیجه‌گیری

بر اساس تابع بدست 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 هگزی فنیدیل حافظه اعتیاد را تضعیف می‌کنند. هم‌چنین، اثرات

- [21] Regard M, Knoch D, Gütling 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.