

## اثر لیتیوم بر حافظه وابسته به وضعیت مورفین در روش اجتنابی غیرفعال در موش سوری

هدف:

دکتر محمدرضا زرین دست<sup>۱</sup>

گروه فیزیولوژی، واحد پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مؤسسه مطالعات فیزیک نظری ریاضی، دانشکده علوم شناختی، پژوهشکده مطالعات علوم شناختی

روش:

NMRI

(mg/kg)

یافته‌ها:

سهیلا فضلی تباتی

گروه فیزیولوژی، واحد پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی

شمس‌الدین احمدی

گروه علوم جانوری، دانشکده علوم، دانشگاه تهران

سید حسین یحیوی

گروه فیزیولوژی، واحد پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی

(mg/kg)

(mg/kg)

نتیجه‌گیری:

### مقدمه

(انجلمن<sup>۵</sup>، قدیریان<sup>۶</sup> و گروف<sup>۷</sup>، ۱۹۹۲) و یا حافظه کلامی را تخریب کند (پاکت<sup>۸</sup> و ویسینفسکی<sup>۹</sup>، ۲۰۰۳). با وجود این، تعدادی از مطالعات اثرات نامطلوب لیتیوم را بر حافظه نشان ندادند (آنانت<sup>۱</sup>، قدیریان و انجلمن، ۱۹۸۷). بنابراین به نظر می‌رسد

از لیتیوم برای درمان اختلال خلقی دو قطبی و اختلالات روانی دیگر استفاده می‌شود و می‌تواند اثرات داروهای ضد افسردگی را تقویت کند (پرین<sup>۲</sup> و همکاران، ۱۹۸۴؛ نیرنبرگ<sup>۳</sup>، ۱۹۹۱؛ نیرنبرگ و کول<sup>۴</sup>، ۱۹۹۱). مشاهدات بالینی همچنین پیشنهاد کرده‌اند که لیتیوم ممکن است اثرات نامطلوبی بر حافظه داشته باشد

2- Prein  
4- Cole  
6- Ghadirian  
8- Pachet  
10- Ananth

3- Nierenberg  
5- Engelsman  
7- Grof  
9- Wisniewski

۱- نشانی تماس: تهران، دانشگاه تهران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی.

E-mail: Zarinmr@ams.ac.ir

مقادیر متوسط مورفین (۵ تا ۱۰ mg/kg) هنگامی که قبل از آموزش یا بعد از آن استفاده شود، در روش اجتنابی غیرفعال یک اثر تخریبی بر حافظه دارد (ایزکردو، ۱۹۷۹؛ بروینس اسلات<sup>۱۹</sup> و کولپا<sup>۲۰</sup>، ۱۹۹۹a، ۱۹۹۹b). با تزریق همان مقدار دارو قبل از آزمایش، حافظه تخریب شده به وسیله مورفین بازسازی شد. این پدیده را وابستگی به وضعیت می‌نامند (بروینس اسلات و کولپا<sup>۲۱</sup>، ۱۹۹۹a، ۱۹۹۹b؛ نیشیمورا<sup>۲۲</sup>، شیگی<sup>۲۳</sup> و کانتو<sup>۲۴</sup>، ۱۹۹۰) و اعتقاد بر این است که در مورد مورفین، شامل فعال شدن گیرنده‌های  $\mu$  اویپوئیدی در طی دوره آموزش و آزمایش حیوانات می‌باشد (بروینس اسلات و کولپا<sup>۲۵</sup>، ۱۹۹۹a، ۱۹۹۹b؛ شیگی<sup>۲۶</sup>، تاکاهاشی<sup>۲۷</sup> و کانتو<sup>۲۸</sup>، ۱۹۹۰).

با در نظر گرفتن اثرات اویپوئیدها بر حافظه و یادگیری و تداخل اثرات لیتوم و مورفین، در این مطالعه اثر لیتوم بر حافظه وابسته به وضعیت مورفین و بالعکس (در موش سوری) بررسی شد.

## روش

در مطالعه حاضر، برای بررسی میزان عملکرد حافظه حیوانات، از روش یک بار آموزش در دستگاه اجتنابی غیرفعال پایین رفتن از سکو استفاده شد. دستگاه اجتنابی غیرفعال مورد استفاده برای این منظور یک جعبه چوبی با ابعاد ۴۰×۳۰×۳۰ سانتی‌متر بود. کف آن را میله‌های فلزی فولادی که با قطر ۰/۳ سانتی‌متر و به فاصله یک سانتی‌متر از هم قرار گرفته بودند، تشکیل می‌داد. در مرکز کف میله‌ای جعبه، یک سکوی چوبی با ابعاد ۴×۴×۴ سانتی‌متر قرار داده شده بود. شوک الکتریکی با مشخصات یک هرتز، ۰/۵ ثانیه و ۵۰

لیتوم غیر از حافظه کلامی بر حافظه‌های دیگر اثرات تخریبی نداشته باشد.

گزارش شده است که لیتوم با سیستم اویپوئیدی تداخل نشان می‌دهد. مطالعات زیادی برای لیتوم نقش مهمی در درمان اعتیاد دارویی پیشنهاد کرده‌اند (جاسینسکی<sup>۱</sup>، نوت<sup>۲</sup>، هرترن<sup>۳</sup>، گرفت<sup>۴</sup> و بونئی<sup>۵</sup>، ۱۹۷۷؛ آبراهامسون<sup>۶</sup>، ۱۹۸۳). همچنین پیشنهاد شده است که لیتوم در موش‌های وابسته به مورفین، علایم سندرم ترک مورفین را مهار می‌کند (دهپور، فرسام و عزیزآبادی-فراهانی، ۱۹۹۵)؛ خود تحریکی تسهیل شده به وسیله مورفین را کاهش (لیمن<sup>۷</sup> و سگال<sup>۸</sup>، ۱۹۷۶) و آنالژزی یا خاصیت ضد دردی القا شده به وسیله مورفین را در موش سوری تغییر می‌دهد (دهپور، فرسام و عزیزآبادی-فراهانی، ۱۹۹۴؛ جانستون<sup>۹</sup> و وستبروک<sup>۱۰</sup>، ۲۰۰۴). لیتوم و مورفین هر دو یک پاسخ اجتنابی شرطی شده به مزه را ایجاد و تشنگی مفرط القا شده با برنامه را مهار می‌کنند (میراکل<sup>۱۱</sup>، لویز-گرانچا<sup>۱۲</sup>، فلورس<sup>۱۳</sup>، گلووا<sup>۱۴</sup> و ریلی<sup>۱۵</sup>، ۲۰۰۵). با وجود اینکه بین لیتوم و مورفین تداخل‌های زیادی گزارش شده است، اما درباره تداخل آنها در یادگیری وابسته به وضعیت گزارش مستقیمی وجود ندارد.

حافظه که بعضی از مواقع به وسیله تغییراتی در رفتار یک حیوان بعد از یادگیری سنجیده می‌شود، شامل فرآیندهای زیادی مانند اکتساب، رمزگذاری، تثبیت، بازسازی و عملکرد می‌باشد. یادگیری وابسته به وضعیت پدیده‌ای است که در آن، یادآوری اطلاعات تازه به دست آمده فقط زمانی ممکن می‌شود که موجود مورد نظر در همان محیط و وضعیت فیزیولوژیکی که در طی تجربه آن اطلاعات وجود داشته است، قرار گیرد (کارت<sup>۱۶</sup> و کاسادی<sup>۱۷</sup>، ۱۹۹۸؛ ایزکردو<sup>۱۸</sup>، ۱۹۸۴؛ شولز<sup>۱۹</sup>، سوسنیک<sup>۲۰</sup>، اگو<sup>۲۱</sup>، حیدرلو<sup>۲۲</sup> و آهیسار<sup>۲۳</sup>، ۲۰۰۰). برای مطالعه یادگیری حافظه در موش سوری، بر اساس اندازه‌گیری تأخیر پایین رفتن از یک سکو در روش اجتنابی غیرفعال، یک روش ابداع شده است (کامیاما<sup>۲۴</sup>، نابشیمای<sup>۲۵</sup> و کوزاوا<sup>۲۶</sup>، ۱۹۸۶).

مشخص شده که یادگیری و حافظه در حیوانات آزمایشگاهی به وسیله اویپوئیدها و آنتاگونیست‌های آنها تحت تأثیر قرار می‌گیرد (اوکای<sup>۲۷</sup> و لین<sup>۲۸</sup>، ۲۰۰۲) و نیز نشان داده شده است که

1- Jasinski	2- Nutt
3- Haertzen	4- Griffith
5- Bunney	6- Abrahamson
7- Liebman	8- Segal
9- Johnston	10- Westbrook
11- Myracle	12- Lopez-Granch
13- Flores	14- Glowa
15- Riley	16- Carter
17- Cassaday	18- Izquierdo
19- Shulz	20- Sosnik
21- Ego	22- Haidarliu
23- Ahissar	24- Kameyama
25- Nabeshima	26- Kozawa
27- Ukai	28- Lin
29- Bruins Slot	30- Colpaert
31- Nishimura	32- Shiigi
33- Kaneto	34- Takahashi

### آزمایش اول

در این آزمایش، یادگیری وابسته به وضعیت مورفین مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور چهار گروه حیوان به کار گرفته شدند. دو گروه از حیوانات ۳۰ دقیقه قبل از آموزش سالین (۱۰ ml/kg) و در روز دوم، ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش سالین (۱۰ ml/kg) یا مورفین (۵ mg/kg) دریافت کردند. دو گروه دیگر از حیوانات مورد استفاده در این آزمایش، ۳۰ دقیقه قبل از آموزش مورفین (۵ mg/kg) گرفتند و ۲۴ ساعت بعد، ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش سالین (۱۰ ml/kg) یا مورفین (۵ mg/kg) دریافت کردند.

### آزمایش دوم

در آزمایش دوم، اثرات تزریق لیتیوم قبل از آزمایش، بر بازسازی حافظه تخریب شده با به کارگیری مورفین قبل از آموزش بررسی شد. در این آزمایش ۱۰ گروه حیوان به کار رفتند. پنج گروه اول، ۳۰ دقیقه قبل از آموزش سالین (۱۰ ml/kg) دریافت کردند. در روز آزمایش، یک گروه از این حیوانات سالین (۱۰ ml/kg) و چهار گروه دیگر مقادیر مختلف لیتیوم (۲۰، ۴۰، ۸۰ و ۱۶۰ mg/kg) گرفتند. پنج گروه دیگر به کار رفته در این آزمایش، ۳۰ دقیقه قبل از آموزش مورفین (۵ mg/kg) دریافت کردند. در روز آزمایش به حیوانات ۶۰ دقیقه قبل از آزمایش، سالین (۱۰ ml/kg) یا مقادیر مختلف لیتیوم (۲۰، ۴۰، ۸۰ و ۱۶۰ mg/kg) تزریق شد.

### آزمایش سوم

این آزمایش، اثر لیتیوم قبل از آموزش را بر عملکرد حافظه در روش اجتنابی غیرفعال مورد بررسی قرار داد. در این آزمایش شش گروه حیوان به کار رفتند. در روز آموزش، به یک گروه، ۳۰ دقیقه قبل از آموزش سالین (۱۰ ml/kg) و به پنج گروه دیگر ۶۰ دقیقه قبل از آموزش مقادیر مختلف لیتیوم (۱۰، ۲۰، ۴۰، ۸۰ و ۱۶۰ mg/kg) تزریق شد. تمام حیوانات در روز آزمایش، ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش سالین دریافت کردند.

ولت DC به وسیله یک استیمولاتور به میله‌های کف جعبه انتقال داده می‌شد.

در روز آموزش یا روز اول آزمایش‌ها، حیوانات به آرامی روی سکوی کف جعبه قرار داده شدند و تأخیر در پایین رفتن با چهار دست و پا روی میله‌های فلزی کف جعبه برای هر حیوان با کرونومتر اندازه‌گیری شد. بلافاصله بعد از پایین رفتن حیوان از سکو، یک شوک الکتریکی با مشخصاتی که ذکر شد، به مدت ۱۵ ثانیه پیوسته به میله‌های کف جعبه داده می‌شد (هیراماتسو<sup>۱</sup>، ساساکی<sup>۲</sup> و کامیاما، ۱۹۹۵). عمل آموزش بین ساعات نه صبح تا سه بعداز ظهر انجام می‌گرفت.

تثبیت حافظه در روز دوم یا ۲۴ ساعت بعد از مرحله آموزش بررسی شد و از نظر روش کار کاملاً مشابه روز آموزش بود، به استثنای اینکه در روز آزمایش از شوک الکتریکی استفاده نمی‌شد. بدین ترتیب دوباره هر حیوان به آرامی روی سکوی چوبی کف جعبه قرار داده می‌شد و تأخیر در پایین رفتن از سکو به عنوان معیار تثبیت حافظه و یا بازسازی حافظه در نظر گرفته می‌شد.

### حیوانات و داروها

در این مطالعه از موش‌های سوری نر بالغ نژاد NMRI در محدوده وزنی ۲۰ تا ۳۰ گرم استفاده شد. حیوانات تحت شرایط دمایی کنترل شده ( $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) و ۱۲ ساعت دوره تاریکی - روشنایی (شروع دوره روشنایی از ساعت هفت صبح) نگهداری می‌شدند و به آب و غذای کافی کاملاً دسترسی داشتند. برای انجام آزمایش‌ها از گروه‌های ده‌تایی حیوانات که در قفس‌هایی از جنس پلکسی‌گلاس نگهداری می‌شدند، استفاده شد. تمام آزمایش‌ها مطابق با قوانین بین‌المللی نگهداری و مراقبت از حیوانات انجام شد. داروهایی که در این تحقیق به کار رفتند، سولفات مورفین و کلرید لیتیوم بودند. سولفات مورفین از شرکت تماد (ایران) خریداری و به صورت زیر جلدی تزریق شد. کلرید لیتیوم محصول شرکت مرک آلمان بود و به صورت داخل صفاقی تزریق می‌شد. داروها در سرم فیزیولوژیک ۰/۹ درصد در حجم ۱۰ ml/kg حل می‌شدند و بنابراین هر حیوان با توجه به وزنش، یک حجمی از ۱۰ ml/kg را دریافت می‌کرد.

## آزمایش چهارم

در این آزمایش، اثر تزریق مورفین قبل از آزمایش بر بازسازی حافظه تخریب شده به وسیله تزریق لیتیوم قبل از آموزش، مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور شش گروه حیوان به کار گرفته شد. دو گروه از حیوانات ۳۰ دقیقه بعد از تزریق سالین، آموزش دیدند و در روز بعد ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش، سالین یا مورفین (۵ mg/kg) گرفتند. چهار گروه دیگر از حیوانات در روز اول، ۶۰ دقیقه قبل از آموزش، لیتیوم (۲۰ mg/kg) دریافت کردند و روز بعد ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش، سالین یا مقادیر مختلف مورفین (۱/۵، ۲/۵ و ۵ mg/kg) گرفتند.

## آزمایش پنجم

در این آزمایش، اثر تزریق مورفین و لیتیوم قبل از آزمایش بر بازسازی حافظه تخریب شده به وسیله تزریق مورفین قبل از آموزش، مورد بررسی قرار گرفت. در این آزمایش هشت گروه حیوان به کار رفتند. دو گروه از حیوانات در روز اول، ۳۰ دقیقه بعد از تزریق سالین آموزش داده شدند و در روز بعد، ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش، سالین یا مورفین دریافت کردند. شش گروه دیگر در روز اول، ۳۰ دقیقه قبل از آموزش مورفین گرفتند. در روز آزمایش، یک گروه از این حیوانات ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش فقط مورفین (۵ mg/kg) و یک گروه ۶۰ دقیقه قبل از آزمایش فقط لیتیوم (۲۰ mg/kg) دریافت کردند. چهار گروه دیگر از این حیوانات ۶۰ دقیقه قبل از آزمایش، لیتیوم (۱۰، ۲۰، ۴۰ و ۸۰ mg/kg) و ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش، مورفین دریافت کردند.

## تجزیه و تحلیل داده‌ها

تأخیر در پایین رفتن از سکو معیار تثبیت حافظه یا عملکرد حافظه در نظر گرفته شد و به صورت میانه و محدوده چارک‌ها بیان گردید. داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس غیر پارامتریک کروسکال-والیس تحلیل شدند و به دنبال آن برای مقایسه جفت جفت از آزمون غیر پارامتریک مقایسه چندگانه دان<sup>۱</sup> استفاده گردید. در تمام بررسی‌های آماری  $p < 0.05$  به عنوان معیار تفاوت آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

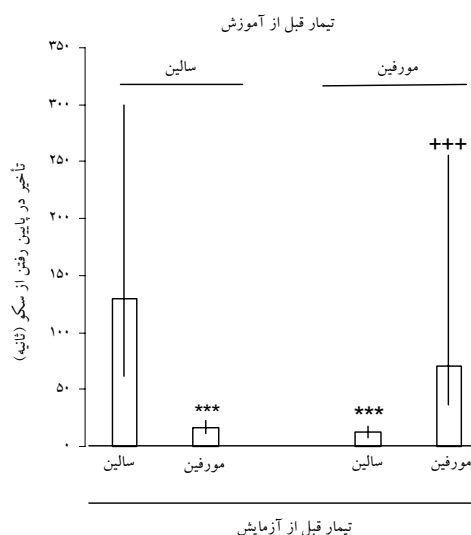
## یافته‌ها

## اثر تزریق مورفین قبل از آموزش و آزمایش بر عملکرد حافظه در روش اجتنابی غیرفعال

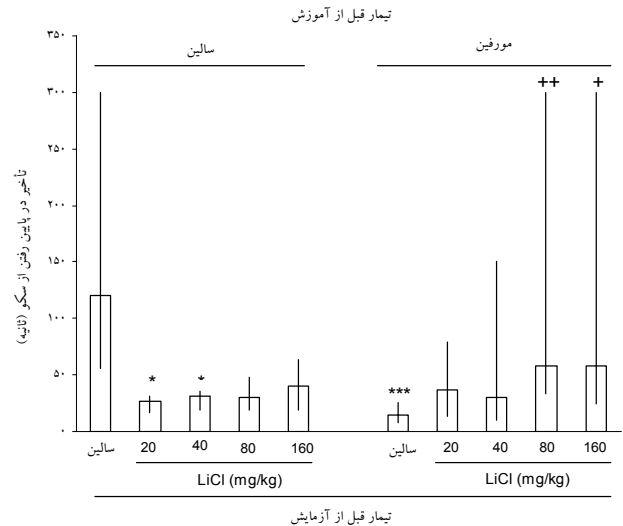
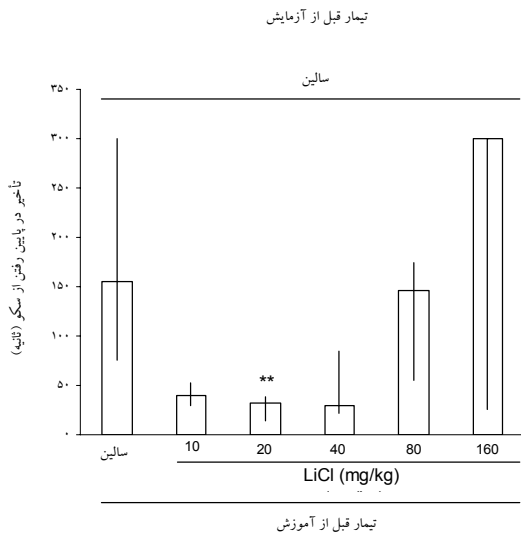
شکل ۱ نشان می‌دهد که بین پاسخ‌های القا شده به وسیله تزریق مورفین قبل از آموزش و آزمایش تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $p < 0.001$ )،  $H(3) = 29.77$ ، ANOVA). به دنبال آن، تحلیل بیشتر داده‌ها با آزمون دان نشان داد که تزریق مورفین قبل از آموزش و آزمایش بازسازی حافظه را تخریب نمود. تزریق همان مقدار اوپیوید قبل از آزمایش اثر تخریبی مورفین قبل از آموزش را تقریباً معکوس کرد.

## اثر تزریق لیتیوم قبل از آزمایش بر عملکرد حافظه تخریب شده به وسیله تزریق مورفین قبل از آموزش

شکل ۲ نشان می‌دهد که تزریق لیتیوم قبل از آزمایش، تخریب حافظه القا شده به وسیله مورفین را تغییر می‌دهد ( $p < 0.001$ )،  $H(9) = 33.93$ ، ANOVA). به دنبال آن تحلیل بیشتر داده‌ها به وسیله آزمون دان نشان داد که لیتیوم ( $p < 0.001$ ) ۸۰ mg/kg و ( $p < 0.005$ ) ۱۶ mg/kg اثر تخریبی مورفین را بر بازسازی حافظه



شکل ۱- اثرات تزریق مورفین یا سالین قبل از آموزش و قبل از آزمایش بر تأخیر در پایین رفتن از سکو. هر ستون نمایانگر میانه و چارک‌های مربوط به ۱۰ حیوان است.  $p < 0.001$ \*\*\*؛ مقایسه با گروه سالین-سالین؛  $p < 0.001$ +++؛ مقایسه با گروه مورفین-سالین



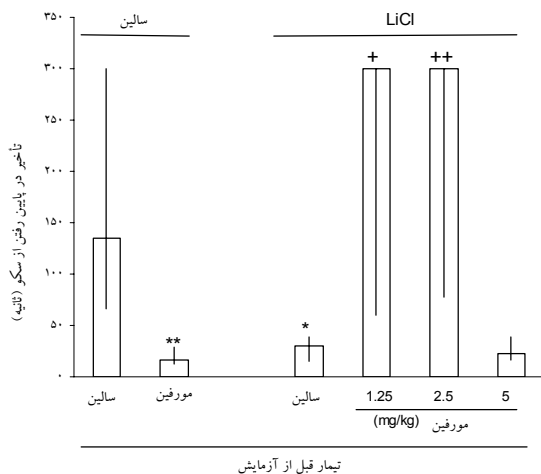
**شکل ۳-** اثر تزریق لیتیوم قبل از آموزش بر عملکرد حافظه در مقایسه با گروه سالین - سالین. هر ستون نمایانگر میانه و چارک‌های ۱۰ حیوان می‌باشد.  $p < 0.01^{**}$  در مقایسه با گروه سالین - سالین.

**شکل ۲-** اثرات تزریق دوزهای مختلف لیتیوم قبل از آزمایش بر حافظه تخریب شده به وسیله تزریق مورفین قبل از آموزش. هر ستون نمایانگر میانه و چارک‌های مربوط به ۱۰ حیوان است.  $p < 0.05^*$  و  $p < 0.001^{***}$  در مقایسه با گروه سالین - سالین؛  $p < 0.05^+$  و  $p < 0.01^{++}$  در مقایسه با گروه مورفین - سالین.

آزمایش دریافت کردند و حیواناتی که مورفین را قبل از آزمایش دریافت کردند، اختلاف معنی‌داری وجود داشت ( $p < 0.001$ )،  $(ANOVA, H(5)=38/27)$ . تجزیه و تحلیل‌های بعدی به وسیله آزمون دان نشان داد که مورفین  $25/1 \text{ mg/kg}$  ( $p < 0.05$ ) و  $20/5 \text{ mg/kg}$  ( $p < 0.01$ ) تخریب حافظه القا شده به وسیله لیتیوم (۲۰  $\text{mg/kg}$ ) را بازسازی می‌کند.

کاهش می‌دهد. این نتایج حاکی از آن است که مقادیر بالاتر لیتیوم (۸۰ و ۱۶۰  $\text{mg/kg}$ )، و نه مقادیر کمتر آن (۲۰ و ۴۰  $\text{mg/kg}$ )، بر بازسازی حافظه تأثیر گذاشته است.

تیمار قبل از آموزش



### اثر تزریق لیتیوم قبل از آموزش بر عملکرد حافظه در روش اجتنابی غیرفعال

شکل ۳ نشان می‌دهد که تزریق لیتیوم قبل از آموزش، یادآوری حافظه اجتنابی غیرفعال را در روز آزمایش تغییر می‌دهد ( $ANOVA, H(5)=21/68, p < 0.001$ ) به وسیله آزمون دان نشان داد که دوز کم لیتیوم ( $p < 0.01$ )، به طور معنی‌داری بازسازی را در روز آزمایش تخریب کرده است.

**شکل ۴-** اثر تزریق قبل از آزمایش دوزهای مختلف لیتیوم بر بازسازی حافظه تخریب شده به وسیله لیتیوم تزریق شده قبل از آموزش. هر ستون نمایانگر میانه و چارک‌های داده‌های مربوط به ۱۰ حیوان است.  $p < 0.05^*$  و  $p < 0.01^{**}$  در مقایسه با گروه سالین - سالین؛  $p < 0.05^+$  و  $p < 0.01^{++}$  در مقایسه با گروه لیتیوم - سالین.

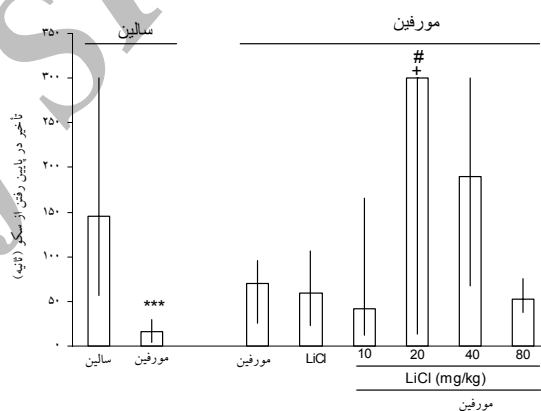
### اثر تزریق مورفین قبل از آزمایش بر تخریب حافظه القا شده به وسیله لیتیوم قبل از آموزش

شکل ۴ اثر تزریق مورفین قبل از آزمایش بر تخریب حافظه القا شده به وسیله لیتیوم (۲۰  $\text{mg/kg}$ ) قبل از آموزش را نشان می‌دهد. بین پاسخ‌های حیواناتی که به عنوان گروه کنترل سالین را قبل از

## اثر تزریق همزمان لیتیم و مورفین قبل از آزمایش بر عملکرد حافظه تخریب شده به وسیله تزریق مورفین قبل از آموزش

شکل ۵ نشان می‌دهد که تزریق لیتیم قبل از آموزش در حیواناتی که قبل از آموزش و آزمایش مورفین دریافت کرده بودند، یادآوری حافظه را در روش اجتنابی غیرفعال تغییر می‌دهد ( $p < 0.001$ ) (ANOVA,  $H(V) = 36/79$ ). تجزیه و تحلیل‌های بعدی به وسیله آزمون دان نشان داد که تزریق همزمان لیتیم (۲۰ mg/kg) و مورفین (۵ mg/kg) قبل از آزمایش، بازسازی حافظه به وسیله تزریق مورفین (قبل از آزمایش) را افزایش می‌دهند.

تیمار قبل از آموزش



تیمار قبل از آزمایش

آزمایش تخریب کرد. اثر تزریق مورفین قبل از آموزش بر بازسازی حافظه در روز آزمایش، به وسیله تزریق مورفین قبل از آزمایش بازگردانده شد. نشان داده شده است که تخریب حافظه القا شده به وسیله تزریق مورفین قبل از آموزش، به وسیله تزریق مورفین قبل از آزمایش به یک روش وابسته به زمان و مقدار برگردانده می‌شود و این حالت به طور قوی پیشنهاد کننده یادگیری وابسته به وضعیت است (بروینس اسلات و کولپائرت، ۱۹۹۹a، ۱۹۹۹b؛ خاوندگار، همایون، ترکمان-بوترابی و زرین دست، ۲۰۰۲). پیشنهاد شده است که طراحی آزمایش اجتنابی غیرفعال مورد استفاده در این تحقیق، وابسته به گیرنده‌های اوپیویدی موجود در آمیگدال می‌باشد (گالاکر<sup>۳</sup> و کاپ<sup>۴</sup>، ۱۹۷۸). بنابراین در این مطالعه، نقش تنظیمی آمیگدال در تشکیل حافظه در نواحی دیگر مغزی دارای اهمیت خاصی است.

بر اساس مطالعات پیشین، لیتیم ممکن است با مورفین تداخل نشان دهد. میل ترکیبی بالای آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های اوپیویدی به گیرنده‌هایشان، تحت تأثیر لیتیم قرار می‌گیرد (پرت<sup>۵</sup> و اسایندر<sup>۶</sup>، ۱۹۷۴). بنابراین لیتیم می‌تواند میل ترکیبی گیرنده اوپیویدی را به وسیله تغییر در شکل فضایی گیرنده تغییر دهد و بدین وسیله باعث افزایش یا کاهش فعالیت سیستم عصبی اوپیویدی آندوژن شود (گیلین<sup>۷</sup>، هونگ<sup>۸</sup>، یانگ<sup>۹</sup> و کوستا<sup>۱۰</sup>، ۱۹۷۸).

در بیماران درمان شده با لیتیم، حافظه کلامی تخریب شد (پاکت و ویسینفسکی، ۲۰۰۳). نتایج ما نشان داد که بازسازی حافظه با تزریق مقادیر کمتر لیتیم (۲۰ و ۴۰ mg/kg) قبل از آزمایش به حیواناتی که قبل از آموزش سالیان گرفته بودند (سالیان-لیتیم)، در مقایسه با حیواناتی که قبل از آموزش و آزمایش سالیان دریافت کردند (سالیان-سالیان) تخریب شد. این نتایج نشان داد که مشابه با مورفین، تزریق مقادیر زیادتر لیتیم (۸۰ و ۱۶۰ mg/kg)، نه مقادیر کمتر آن (۲۰ و ۴۰ mg/kg)، تخریب یادآوری حافظه به وسیله تزریق مورفین قبل از آموزش را کاهش داد. این نتایج مشاهدات قبلی را که لیتیم ممکن است بر پاسخ مورفین تأثیر

شکل ۵- اثر تزریق مورفین قبل از آزمایش و دوزهای مختلف لیتیم بر بازسازی حافظه تخریب شده به وسیله تزریق مورفین قبل از آموزش. هر ستون نمایانگر میانه و چارک‌های داده‌های مربوط به ۱۰ حیوان است.  $p < 0.001$ \*\*\* در مقایسه با گروه مورفین-مورفین؛  $p < 0.05$ + در مقایسه با گروه مورفین-لیتیم؛  $p < 0.05$ # در مقایسه با گروه مورفین-لیتیم.

## بحث

یادگیری وابسته به وضعیت با انواعی از داروها از جمله اوپیویدها نشان داده شده، اگرچه این وضعیت در بعضی مطالعات و در مورد بعضی داروها مشاهده نشده است (کاستلانوا<sup>۱</sup> و مک‌گاف<sup>۲</sup>، ۱۹۸۹، ۱۹۹۰). البته در این مطالعات، داروها در روز اول به جای قبل از آموزش، بعد از آموزش تزریق شدند. در مطالعه حاضر، تزریق مورفین قبل از آموزش، بازسازی حافظه را در روز

1- Castellano  
3- Gallagher  
5- Pert  
7- Gillin  
9- Yang

2- Mcgaugh  
4- Kapp  
6- Snyder  
8- Hong  
10- Costa

اوپیوئیدهای درون‌زا در بافت مغزی (استانتون و همکاران، ۱۹۸۲؛ سیوام و همکاران، ۱۹۸۷) باشد. به علاوه لیتيوم ممکن است تشکیل cAMP را مهار و اثر مورفین را در حافظه تقلید کند (نیومن<sup>۱۷</sup>، کلین<sup>۱۸</sup>، بیرماهر<sup>۱۹</sup>، فینسود<sup>۲۰</sup> و بلمیگر<sup>۲۱</sup>، ۱۹۸۳؛ نیومن و بلمیگر، ۱۹۸۷؛ مورک<sup>۲۲</sup> و گیسلر<sup>۲۳</sup>، ۱۹۸۷؛ مورک و گیسلر، ۱۹۸۹). لیتيوم هر دو آنزیم اینوزیتول مونوفسفاتاز و اینوزیتول پلی فسفات ۱- فسفاتاز را مهار می‌کند. این آنزیم‌ها، آنزیم‌های کلیدی لازم برای سنتز و گردش اینوزیتول هستند. مهار این آنزیم‌ها ذخیره آزاد اینوزیتول را کاهش می‌دهد و نهایتاً منجر به کاهش غلظت سلولی IP3 که یک پیام‌رسان ثانویه است، می‌شود (بریج<sup>۲۴</sup>، داونس<sup>۲۵</sup> و هانلی<sup>۲۶</sup>، ۱۹۸۹). ممکن است نتیجه‌گیری شود که در وابستگی به وضعیت لیتيوم و مورفین یک تداخل وجود دارد. با توجه به پیشنهاد دخالت گیرنده‌های اوپیوئیدی آمیگدال در این مطالعه، می‌توان پیشنهاد کرد که لیتيوم از طریق دخالت در سیستم پیامبرهای ثانویه این گیرنده‌ها، اثرات خود را بر عملکرد حافظه اعمال می‌کند. اما با در نظر گرفتن محدودیت‌های بررسی ابعاد مختلف حافظه در روش اجتنابی غیرفعال، نمی‌توان در مورد تأثیر لیتيوم بر مراحل مختلف حافظه به طور دقیق اظهار نظر کرد.

یک تفسیر دیگر برای مطالعه حاضر که نیاز به مکانیسم وابستگی به وضعیت ندارد، این است که اثر یک دارو که قبل از آزمایش تثبیت حافظه یا بازسازی حافظه به کار می‌رود، به‌طور ساده وابسته به این است که اطلاعات قبلی تا چه اندازه خوب ذخیره شده باشند. بنابراین ممکن است یک دارو که بازسازی حافظه را در حیوانات با حافظه قوی تخریب می‌کند، بازسازی حافظه را در حیوانات با حافظه ضعیف تقویت کند (یانگ<sup>۲۷</sup> و همکاران، ۲۰۰۳). برای روشن شدن بیشتر و دقیق مکانیسم‌های دخیل در این

داشته باشد، تأیید می‌کند (دهپور و همکاران، ۱۹۹۴؛ جانستون و وستبروک، ۲۰۰۴). این نتایج همچنین نشان داد که دوزهای کمتر لیتيوم (۲۰ و ۴۰ mg/kg) که احتمالاً اجتناب از چشیدن را حمایت نمی‌کند (داکانای<sup>۱</sup>، ماستروپائولو<sup>۲</sup>، اولین<sup>۳</sup> و ریلی، ۱۹۸۴؛ راندال-تامسون<sup>۴</sup> و ریلی، ۲۰۰۳)، نتوانست تخریب بازسازی حافظه القا شده به وسیله مورفین را تغییر دهد. اساس اثرات متفاوت لیتيوم بر بازسازی حافظه در حیواناتی که قبل از آموزش مورفین دریافت کرده و یا نکرده بودند، ممکن است ناشی از ویژگی‌های تقویت کننده داروهای اعتیاد آور مانند مورفین باشد که اثرات لیتيوم را بر عملکرد حافظه تحت تأثیر قرار می‌دهد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بازسازی حافظه در حیواناتی که لیتيوم-سالمین دریافت کرده بودند، در مقایسه با حیواناتی که سالمین-سالمین گرفته بودند، تخریب شد. این نتیجه ممکن است به وسیله گزارش‌های دیگر که اثرات تخریب‌کنندگی این دارو را بر حافظه پیشنهاد کرده‌اند، حمایت شود (پاکت و ویسنفسکی، ۲۰۰۳؛ آنانت و همکاران، ۱۹۸۷). داده‌های ما نشان داد که فقط دوز کم لیتيوم (۲۰ mg/kg) منجر به تخریب بازسازی حافظه شد، در حالی که به نظر می‌رسد دوزهای بیشتر (۸۰ و ۱۶۰ mg/kg) یادآوری را کمی تسهیل کند. به علاوه، تخریب بازسازی حافظه القا شده به وسیله تزریق لیتيوم قبل از آموزش، به وسیله تزریق مورفین قبل از آزمایش کاهش یافت. این نتیجه ممکن است این فرضیه را که لیتيوم در یادگیری وابسته به وضعیت القا شده به وسیله مورفین تأثیر دارد، بیشتر تقویت کند. همچنین یافته‌های ما نشان داد که تزریق مورفین و لیتيوم قبل از آزمایش، اثرات برگرداننده مورفین بر بازسازی حافظه را افزایش می‌دهند. گزارش شده است که لیتيوم ممکن است باعث ایجاد مریضی احشایی شود (ماسوگی<sup>۵</sup> و همکاران، ۱۹۹۹). در مطالعه حاضر دوزهای تزریق شده لیتيوم به موش، هیچ علامتی از بیماری نشان نداد.

اثر لیتيوم در بازگرداندن حافظه ممکن است از طریق افزایش در سطح اوپیوئیدهای درون‌زا در مغز (گیلین و همکاران، ۱۹۷۸؛ استانتون<sup>۶</sup>، دگو<sup>۷</sup>، شومیکر<sup>۸</sup>، اتنبرگ<sup>۹</sup> و بلووم<sup>۱۰</sup>، ۱۹۸۲؛ استنارد-پدرسن<sup>۱۱</sup> و شو<sup>۱۲</sup>، ۱۹۸۵؛ سیوام<sup>۱۳</sup>، استرانک<sup>۱۴</sup>، اسمیت<sup>۱۵</sup> و هونگک، ۱۹۸۶؛ سیوام، اسمیت، تاکوچی<sup>۱۶</sup> و هونگک، ۱۹۸۷) و یا آزاد شدن

1- Dacanay	2- Mastropaolo
3- Olin	4- Randall-Thompson
5- Masugi	6- Staunton
7- DeGo	8- Shoemaker
9- Etnberg	10- Bloom
11- Stengaard-Pedersen	12- Schou
13- Sivam	14- Strunk
15- Smith	16- Takeuchi
17- Newman	18- Klein
19- Birmaher	20- Feinsod
21- Belmaker	22- Mork
23- Geisler	24- Berridge
25- Downes	26- Hanley
27- Yang	

خلاصه می توان نتیجه گیری کرد که بین لیتیم و مورفین یادگیری وابسته به وضعیت متقابل<sup>۱</sup> وجود دارد.

یادگیری لیتیم، به آزمایش های بیشتر نیاز است. به عنوان مثال، بررسی تداخل سایر سیستم های نوروترانسمیتری با یادگیری وابسته به وضعیت لیتیم می تواند به فهم این مکانیسم ها کمک بیشتری کند.

دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۱۰/۲۲؛ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۱/۲۲

به طور خلاصه نتایج این تحقیق نشان داد که لیتیم نیز مانند مورفین می تواند در روش اجتنابی غیرفعال، یادگیری وابسته به وضعیت ایجاد کند. نتایج همچنین نشان دادند که لیتیم می تواند یادگیری وابسته به وضعیت ایجاد شده به وسیله مورفین را تحت تأثیر قرار دهد و البته عکس این موضوع نیز صادق می باشد. به طور

1- cross state dependent learning

### منابع

- Abrahamson, J. R. (1983). Use of lithium to control drug abuse. *American Journal of Psychiatry*, 140, 1256.
- Ananth, J., Gadirian, A. M., & Engelsmann, F. (1987). Lithium and memory: A review. *Canadian Journal of Psychiatry*, 32, 312-316.
- Berridge, M. J., Downes, C. P., & Hanley, M. R. (1989). Neural and developmental actions of lithium: A unifying hypothesis. *Cell*, 59, 411-419.
- Bruins Slot, L. A., & Colpaert, F. C. (1999a). Opiate states of memory: Receptor mechanisms. *Journal of Neuroscience*, 19, 1020-1029.
- Bruins Slot, L. A., & Colpaert, F. C. (1999b). Recall rendered dependent on an opiate state. *Behavioral Neuroscience*, 113, 337-344.
- Carter, S. J., & Cassaday, H. J. (1998). State-dependent retrieval and chlorpheniramine. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 13, 513-523.
- Castellano, C., & McGaugh, J. L. (1989). Retention enhancement with post training picrotoxin: Lack of state dependency. *Behavioral Neural Biology*, 51, 165-170.
- Castellano, C., & McGaugh, J. L. (1990). Effect of post-training bicuculline and muscimol on retention: Lack of state dependency. *Behavioral Neural Biology*, 54, 156-164.
- Dacanay, R. J., Mastropaolo, J. P., Olin, D. A., & Riley, A. L. (1984). Sex differences in taste aversion learning: An analysis of the minimal effective dose. *Neurobehavioral, Toxicology and Teratology*, 6, 9-11.
- Dehpour, A. R., Farsam, H., & Azizabadi-Farahani, M. (1994). The effect of lithium on morphine-induced analgesia in mice. *General Pharmacology*, 25, 1635-1641.
- Dehpour, A. R., Farsam, H., & Azizabadi-Farahani, M. (1995). Inhibition of the morphine withdrawal syndrome and the development of physical dependence by lithium in mice. *Neuropharmacology*, 34, 115-121.
- Engelsmann, F., Ghadirian, A. M., & Grof, P. (1992). Lithium treatment and memory assessment: Methodology. *Neuropsychobiology*, 26, 113-119.
- Gallagher, M., & Kapp, B. S. (1973). Manipulation of opiate activity in the amygdala alters memory processes. *Life Science*, 23, 1973-1977.
- Gillin, J. C., Hong, J. S., Yang, H. Y., & Costa, E. (1978). [Met5] Enkephalin content in brain regions of rats treated with lithium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 75, 2991-2993.
- Hiramatsu, M., Sasaki, M., & Kameyama, T. (1995). Effects of dynorphin A- (1-13) on carbon monoxide-induced delayed amnesia in mice studied in a step-down type passive avoidance task. *European Journal of Pharmacology*, 282, 185-191.
- Izquierdo, I. (1979). Effect of naloxone and morphine on various forms of memory in the rat: Possible role of endogenous opiate mechanisms in memory consolidation. *Psychopharmacology (Berl)*, 66, 199-203.
- Izquierdo, I. (1984). Endogenous state dependency: Memory depends on the relation between the neurohumoral and hormonal states present after training and at the time of testing. In: *Neurobiology of Learning and memory* (Lynch, G., McGaugh J. L., eds.), (pp 333-358). New York: Guilford Press.
- Jasinski, D. R., Nutt, J. G., Haertzen, C. A., Griffith, J. D., & Bunney, W. E. (1977). Lithium: Effects on subjective functioning and morphine- induced euphoria. *Science*, 195, 582-584.
- Johnston, I. N., & Westbrook, R. F. (2004). Inhibition of morphine analgesia by lithium: Role of peripheral and central opioid receptors. *Behavioral Brain Research*, 151, 151-158.
- Kameyama, T., Nabeshima, T., & Kozawa, T. (1986). Step-down-type passive avoidance- and escape-learning method.



- Suitability for experimental amnesia models. *Journal of Pharmacological Methods*, 16, 39-52.
- Khavandgar, S., Homayoun, H., Torkaman-Boutorabi, A., & Zarrindast, M. R. (2002). The effects of adenosine receptor agonists and antagonists on morphine state-dependent memory of passive avoidance. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78, 390-405.
- Liebman, J. M., & Segal, D. S. (1976). Lithium differentially antagonises self-stimulation facilitated by morphine and (+) – amphetamine. *Nature*, 260, 161-163.
- Masugi, M., Yokoi, M., Shigemoto, R., Muguruma, K., Watanabe, Y., Sansig, G., Putton, H., & Nakanishi, S. (1999). Metabotropic glutamate receptor subtype 7 ablation causes deficit in fear response and conditioned taste aversion. *Journal of Neuroscienc*, 19, 955-963.
- Mork, A., & Geisler, A. (1987). Effects of lithium on calmodulin-stimulated adenylate cyclase activity in cortical membranes from rat brain. *Pharmacology Toxicology*, 60, 17-23.
- Mork, A., & Geisler, A. (1989). The effects of lithium in vitro and ex vivo on adenylate cyclase in brain are exerted by distinct mechanisms. *Neuropharmacology*, 28, 307-311.
- Myracle, A., Lopez-Grancha, M., Flores, P., Glowa, J., & Riley, A. L. (2005). Differential effects of morphine and LiCl on schedule-induced polydipsia. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 80, 195-202.
- Newman, M., & Belmaker, R. H. (1987). Effects of lithium in vitro and ex vivo on components of the adenylate cyclase system in membrane from the cerebral cortex of the rat. *Neuropharmacology*, 26, 211-217.
- Newman, M., Klein, E., Birmaher, B., Feinsod, M. & Belmaker, R. H. (1983). Lithium at therapeutic concentrations inhibits human brain noradrenaline-sensitive cyclic AMP accumulation. *Brain Research*, 278, 380-381.
- Nierenberg, A. A. (1991). Treatment choice after one antidepressant fails: A survey of northeastern psychiatrists. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52, 383-385.
- Nierenberg, A. A., & Cole, J. O. (1991). Antidepressant adverse drug reactions. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52, 40-47.
- Nishimura, M., Shiigi, Y., & Kaneto, H. (1990). State dependent and/or direct memory retrieval by morphine in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 100, 27-30.
- Pachet, A. K., & Wisniewski, A. M. (2003). The effect of lithium on cognition: An update review. *Psychopharmacology*, 170, 225-234.
- Pert, C. B., & Snyder, S. H. (1974). Opiate receptor binding of agonists and antagonists is affected differentially by sodium. *Molecular Pharmacology*, 10, 868-879.
- Prein, R. F., Kupfer, D. J., Mansky, P. A., Small, J. G., Tuason, V. B., Voss, C. B., & Johnson, W. E. (1984). Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative study group comparing lithium carbonate, imipramine and a lithium carbonate-imipramine combination. *Archives of General Psychiatry*, 41, 1096-1104.
- Randall-Thompson, J. F., & Riley, A. L. (2003). Morphine-induced conditioned taste aversions: Assessment of sexual dimorphism. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 76, 373-381.
- Shiigi, Y., Takahashi, M., & Kaneto, H. (1990). Facilitation of memory retrieval by pretest morphine mediated by mu but not delta and kappa opioid receptors. *Psychopharmacology (Berl)*, 102, 329-332.
- Sivam, S. P., Strunk, C., Smith, D. R., & Hong, J. S. (1986). Proenkephalin-A gene regulation in the rat striatum: Influence of lithium and haloperidol. *Molecular Pharmacology*, 30, 186-191.
- Sivam, S. P., Smith, D. R., Takeuchi, K., & Hong, J. S. (1987). Lithium and haloperidol differentially alter the dynorphin A (1-8) and enkephalin levels in the neurointermediate lobe of rat pituitary. *Neuropeptides*, 10, 291-298.
- Staunton, D. A., DeGo, S. N., Shoemaker, W. J., Etnberg, A., & Bloom, F. E. (1982). Effects of chronic lithium on enkephalin systems and pain responsiveness. *Life Science*, 31, 1837-1840.
- Stengaard-Pedersen, K., & Schou, M. (1985). Opioid peptides and receptors in relation to affective illness. Effects of desipramine and lithium on opioid receptors in rat brain. *Acta Pharmacology Toxicology (Copenh)*, 56, 170-179.
- Shulz, D. E., Sosnik, R., Ego, V., Haidarliu, S., & Ahissar, E. (2000). A neuronal analogue of state-dependent learning. *Nature*, 403, 549-553.
- Ukai, M., & Lin, H. P. (2002). Endomorphins 1 and 2 induce amnesia via selective modulation of dopamine receptors in mice. *European Journal of Pharmacology*, 446, 97-101.
- Yang, Y., & Cao, J., Xiong, W., Zhang, J., Zhou, Q., Wei, H., Liang, C., Deng, J., Li, T., Yang, S., & Xu, L. (2003). Both stress experience and age determine the impairment or enhancement effect of stress on spatial memory retrieval. *Journal of Endocrinology*, 178, 45-54.