

## اثر تقویت حافظه با استفاده از آگونیست کولینرژیک و موسیقی در پیدایش وابستگی به مورفین به روش ترجیح مکان شرطی در موش سوری نر

نویسندگان:

سید ابراهیم حسینی\*، مختار مختاری<sup>۱</sup>، اکبر وحدتی<sup>۱</sup>، نعمت‌الله رزمی<sup>۲</sup>، فرناز توکلی<sup>۱</sup>

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات فارس، فارس، ایران

۲- گروه بیوشیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات فارس، فارس، ایران

Journal of Jahrom University of Medical Sciences, Vol. 11, No. 1, Spring 2013

### چکیده:

**مقدمه:** مهم‌ترین عارضه مصرف داروهای اعتیادآور، برهمکنش آن‌ها با سیستم عصبی است که منجر به دریافت طولانی مدت و مکرر دارو می‌شود. هدف این مطالعه بررسی اثر تقویت حافظه با استفاده از آگونیست کولینرژیک و موسیقی در پیدایش وابستگی به مورفین می‌باشد.

**روش کار:** در این پژوهش ۱۱۰ سر موش سوری نر بالغ با وزن تقریبی ۳۵-۳۰ گرم در گروه‌های کنترل، شاهد و آزمایش مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه‌های تجربی، شامل تیمار با مورفین، دونپزیل، مورفین + دونپزیل، موسیقی تند، موسیقی آرام‌بخش ۱، موسیقی آرام‌بخش ۲، مورفین + موسیقی تند، مورفین + موسیقی آرام‌بخش ۱، مورفین + موسیقی آرام‌بخش ۲ بودند. از مورفین به عنوان یک فاکتور ایجاد کننده وابستگی و دونپزیل به عنوان یک فاکتور کولینرژیک تقویت کننده حافظه، برای مقایسه با موسیقی استفاده شد. به منظور تشخیص ایجاد وابستگی از روش ترجیح مکان شرطی (CPP = Conditioned Place Preference) استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد بین گروه کنترل با گروه مورفین در ترجیح مکان شرطی تفاوت معنادار ( $P \leq 0.05$ ) بود ولی با گروه‌های شاهد، دونپزیل و تیمار با موسیقی تفاوت معنادار نبود. همچنین بین گروه مورفین با گروه‌های مورفین + دونپزیل، مورفین + موسیقی تند، مورفین + موسیقی آرام‌بخش ۱ و مورفین + موسیقی آرام‌بخش ۲ در ترجیح مکان شرطی تفاوت معنادار ( $P \leq 0.05$ ) مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** احتمالاً دونپزیل و موسیقی تند و موسیقی آرام‌بخش ۱، با مهار نورون‌های دوپامینرژیک، CPP القا شده با مورفین را کاهش می‌دهند و موسیقی آرام‌بخش ۲ با تحریک نورون‌های دوپامینرژیک باعث افزایش CPP وابسته به مورفین می‌شود.

**واژگان کلیدی:** حافظه، مورفین، دونپزیل، موسیقی

J Jahrom Univ Med Sci 2013; 10(4):63-9

### مقدمه:

زیادی در حافظه دراز مدت حیوانات ایجاد می‌کند، که با تجویز داروهای تقویت کننده تولید استیل کولین این عوارض کاهش یافته و بهبودی نسبی حاصل می‌شود [۱]. پژوهشگران معتقدند مهار کنندگان گیرنده موسکاربینی باعث تخریب حافظه می‌شود [۳]. دونپزیل که یک مهارکننده آنزیم استیل کولین استراز در سیستم عصبی مرکزی است در درمان بیماری آلزایمر موثر

حافظه و یادگیری یکی از تکامل‌یافته‌ترین اعمال سیستم عصبی به شمار می‌روند. تجربیات مختلف نشان داده‌اند که فعالیت سیستم‌های کولینرژیک مغز، بیش‌ترین نقش را در فرایند حافظه و یادگیری بر عهده دارند [۱-۲]. تخریب ناحیه هیپوکامپ که غنی از نورون‌های کولینرژیک می‌باشد عوارض

\* نویسنده مسئول، نشانی:

پست الکترونیک: ebrahim.hossini@yahoo.com

تلفن تماس: ۰۹۱۷۱۱۸۴۴۹۵

پذیرش: ۱۳۹۱/۱۰/۱۸

اصلاح: ۱۳۹۱/۰۶/۲۵

دریافت: ۱۳۹۱/۰۲/۱۶

می‌باشد [۴]. همچنین موسیقی به عنوان یک فاکتور موثر بر انگیزش‌های مثبت و منفی بر حافظه تأثیرگذار است [۵]. مورفین و مشتقات آن که مجموعاً به عنوان اپیوئیدها یا مواد افیونی خوانده می‌شوند از راه تضعیف فعالیت دستگاه عصبی مرکزی توان پاسخ دادن به محرک‌ها را کاهش داده و در تغییر خلق و خو و کاهش اضطراب موثر هستند. این داروها اثرات خود را از طریق اتصال به گیرنده‌های اپیوئیدی اعمال می‌کنند [۶]. امروزه داروهای مذکور مصارف سوء فراوانی پیدا کرده‌اند. مورفین و سایر مواد اعتیادآور به عنوان منبع انگیزشی نیرومندی هستند که با مصرف آن‌ها شخص اشتیاق مهارناپذیری به مصرف دارو پیدا می‌کند [۷]. این داروها دستگاه‌های پاداش مغز از جمله سیستم دوپامینرژیک مزولیمبیک را بیش از حد تحریک می‌کنند و در واقع نشئه دارویی ایجاد شده از مصرف این داروها، موجب فعالیت شدید این بخش از سیستم عصبی مرکزی می‌شود [۸]. از آن‌جا که با تکرار مصرف دارو، دستگاه‌های لذت مغز هر بار بیش از پیش در برابر تحریک مقاوم‌تر می‌شوند تا حالت تعادل طبیعی خود را باز یابند، برای رسیدن به سرخوشی چاره‌ای جز افزایش میزان مصرف دارو وجود ندارد [۹]. اپیوئیدها با تقویت مسیر پاداش دوپامینرژیک مزولیمبیک منجر به ایجاد حافظه اعتیاد می‌شوند [۱۰].

شرطی شدن نوعی یادگیری تداعی است که به دو صورت کاملاً متمایز کلاسیک و کنش‌گرا یا ابزاری (operant) مشاهده می‌شود و از ساده‌ترین انواع یادگیری‌ها است [۱۱]. روش ترجیح مکان شرطی یکی از متداول‌ترین روش‌های مورد استفاده در ارزیابی ترجیح حیوان نسبت به تحریکات محیطی است و معمولاً با پاداش‌های مثبت یا منفی همراه می‌باشد [۱۲].

امروزه پژوهشگران معتقدند، مهم‌ترین فرآیند پاتوفیزیولوژیکی که در جریان اعتیاد رخ می‌دهد تداخل عمل این داروها با سیستم عصبی می‌باشد. آن‌ها به دنبال کشف ارتباطات فیزیولوژیکی هستند که تأثیر سریع این ترکیبات بر سیستم عصبی و همچنین نیاز مکرر و طولانی مدت این سیستم به مصرف دارو و حتی بعد از ترک مصرف را توجیه کنند. هدف از تحقیق حاضر، مقایسه اثر تقویت حافظه با استفاده از یک آگونیست سیستم کولینرژیک با موسیقی در پیدایش وابستگی به مورفین به روش ترجیح مکان شرطی در موش سوری نر بالغ می‌باشد.

## روش کار:

این پژوهش یک مطالعه تجربی است که در سال ۱۳۹۰ با همکاری بخش زیست‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و

تحقیقات فارس انجام شد. مطالعات قبلی در خصوص بررسی تأثیر موسیقی بر سیستم عصبی و نورویبولوژی اندک و عمدتاً روی موش‌های بالغ جوان انجام گرفته است [۱۳]. در این پژوهش از ۱۱۰ سر موش سوری نر بالغ جوان با وزن تقریبی ۳۵-۳۰ گرم با میانگین سن ۹۰ روز (سن یک موش بالغ جوان) استفاده شد [۱۴]. حیوانات به ۱۱ گروه ۱۰ تائی شامل گروه کنترل، شاهد، گروه تجربی تیمار با مورفین، دونپزیل، دونپزیل + مورفین، موسیقی تند، موسیقی آرام‌بخش ۱، موسیقی آرام‌بخش ۲، مورفین + موسیقی تند، مورفین + موسیقی آرام‌بخش ۱، مورفین + موسیقی آرام‌بخش ۲ تقسیم شدند.

از موسیقی "taxi girl" با مشخصه نرخ بیت 256 Kbps و نرخ موسیقی 130 به عنوان موسیقی تند، از موسیقی "باران عشق" با مشخصه 96 Kbps و 70 به عنوان موسیقی آرام-بخش ۱ و از موسیقی "تنها در باران" با مشخصه 128 Kbps و 80 به عنوان موسیقی آرام‌بخش ۲، استفاده شد. پروتکل تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در خصوص حمایت از حیوانات آزمایشگاهی بود و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید. داروهای مورد استفاده در این تحقیق مورفین و دونپزیل به ترتیب از شرکت داروسازی ایران دارو و سبحان دارو تهیه شد و به صورت محلول در آب مقطر مورد استفاده قرار گرفت. برای انجام آزمایش ترجیح مکان شرطی شده از جعبه‌ای شیشه‌ای به ابعاد ۱۵×۳۷×۱۵ سانتی متر استفاده شد که از طریق یک راهرو میانی به دو قسمت مجزا تقسیم شده و توسط دریچه‌های گیوتینی به هم ارتباط داشتند. دیواره و کف یکی از قسمت‌ها به رنگ سفید و قسمت دیگر به رنگ سیاه در آمده بود.

مرحله پیش شرطی سازی یک روز به طول انجامید. در این مرحله، هر حیوان به مدت ۱۰ دقیقه در یکی از بخش‌های سفید یا سیاه جعبه قرار داده می‌شد و این در حالی بود که دریچه گیوتینی برداشته شده و حیوان به مدت ۱۰ دقیقه به کل جعبه دسترسی داشت. معمولاً در این مرحله موش‌ها ترجیحی را نشان نمی‌دادند و ۵۰ درصد از زمان را در بخش سیاه و ۵۰ درصد در بخش سفید سپری می‌کردند. چنان چه موشی بیش از ۹۰ درصد در یک بخش می‌ماند از گروه حذف می‌شد.

در مرحله شرطی‌سازی که ۸ روز به طول انجامید، در حالی که دریچه‌های گیوتینی بسته بود قبل از این که حیوانات به صورت تصادفی در بخش سیاه یا سفید جعبه قرار بگیرند به ترتیب به گروه شاهد ۱ میلی‌لیتر آب مقطر به صورت زیرجلدی تزریق شد، گروه مورفین، ۱۰ mg/kg مورفین به صورت زیرجلدی و گروه دونپزیل، ۲/۵ mg/kg دارو به صورت زیرجلدی دریافت

کردند و سپس بعد از گذشت ۱۵ دقیقه که حداکثر اثر دارو ایجاد می‌شد به یک بخش از جعبه منتقل شدند. به گروه مورفین+ دونپزیل، ابتدا دونپزیل به صورت زیرجلدی تزریق شد، سپس بعد از گذشت ۱۵ دقیقه به آن‌ها مورفین داده شده و بلافاصله به طور تصادفی به یکی از بخش‌های جعبه انتقال داده شدند. روی گروه کنترل هیچ تیماری انجام نشد. گروه‌های تجربی تیمار با موسیقی به طور جداگانه و تصادفی هر کدام به یکی از بخش‌های جعبه انتقال داده شدند و به مدت ۳۰ دقیقه در معرض موسیقی مخصوص گروه قرار گرفتند. گروه تجربی مورفین+ موسیقی تند، مورفین+ موسیقی آرام بخش ۱ و مورفین+ موسیقی آرام‌بخش ۲ به طور جداگانه، ابتدا مورفین دریافت کرده و بلافاصله به طور تصادفی به یکی از بخش‌های جعبه انتقال داده شدند و در معرض موسیقی مخصوص گروه خود قرار گرفتند. شایان ذکر است که حیوانات در هر قسمت رنگی که روز اول قرار داده می‌شدند تا پایان دوره در همان بخش می‌مانند تا شرطی شدن اتفاق بیافتد و در نهایت در روز آزمایش، تمایل حیوان نسبت به همان بخش سنجیده می‌شد. در مرحله پس شرطی یا روز آزمایش که شامل روزهای چهارم، نهم (یک روز بعد از آخرین روز تزریق)، دوازدهم (چهار روز بعد از آخرین روز تزریق) و شانزدهم (هشت روز بعد از آخرین روز تزریق) بود، هر حیوان به مدت ده دقیقه در بخشی که در روز پیش شرطی در آن قرار داده شده بود جای می‌گرفت و به حیوان اجازه دستیابی به همه بخش‌های جعبه همانند روز پیش شرطی داده می‌شد. سپس مدت زمان حضور حیوان در هر بخش به وسیله کرنومتر اندازه‌گیری و ثبت می‌شد. در پایان دوره آزمایش، داده‌های به دست آمده از هر گروه به کمک نرم‌افزار آماری SPSS-18 و با استفاده از آزمون‌های تحلیل واریانس، دانکن و تی مستقل مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. سطح معنادار آماری  $P \leq 0.05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها:

نتایج نشان داد موش‌ها در روز پیش شرطی از کل مدت زمان ده دقیقه حضور آزادانه در جعبه مدت  $248/3 \pm 0/57$  ثانیه را در بخش سیاه و  $249/6 \pm 0/51$  ثانیه را در بخش سفید سپری کرده‌اند. این نتیجه نشان دهنده این است که حیوانات در روز پیش شرطی، ترجیح خاصی نسبت به بخش سیاه یا سفید جعبه نداشته‌اند. بر اساس نتایج آماری، اختلاف معناداری در میانگین زمان سپری شده در بخش مورد نظر بین گروه شاهد، دونپزیل،

### بحث:

مصرف مزمن مورفین، تغییرات زیادی در سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌کند که منجر به تغییرات رفتاری وابسته به دارو می‌شود [۱۵]. بسیاری از مشاهدات نشان می‌دهند که علت عصبی استفاده مکرر و اعتیاد گونه داروهای اعتیاد آور ناشی از فرآیندهای حافظه طولانی مدت است [۱۶-۱۸]. مصرف مورفین باعث تحریک ترشح دوپامین در نورون‌های دوپامینرژیک مسیر تگمیتال شکمی به قشر پری فرونتال، هسته اکومبسنس، بخش قدامی مغز و لیمبیک می‌شود. دوپامین با اتصال به گیرنده D1 و D2 دوپامین و از طریق فعال‌سازی مسیر سیکلیک آدنوزین منو فسفات/پروتئین کیناز A منجر به افزایش فسفریلاسیون گیرنده آدنوزین منو فسفات A گلوتامات و به دنبال آن افزایش فعالیت کانال‌های وابسته به لیگاند کلسیم، سدیم و پتاسیم می‌شود که در نهایت با افزایش انعطاف پذیری سیناپسی [۱۹] باعث تحریک یادگیری نشانه‌های مربوط به کسب داروهای اعتیاد آور می‌شود [۲۰].

مطالعات نشان داده‌اند که گالاتامین و فیزوستگمین که همانند دونپزیل مهار کننده آنزیم کولین استراز می‌باشند، از طریق افزایش استیل کولین باعث کاهش اعتیاد به سیگار می‌شوند [۲۱].

جدول ۱: میانگین و خطای معیار زمان سپری شده در بخش جفت شده با محرک در روزهای آزمایش بین گروه‌های مورد پژوهش (بر حسب ثانیه)

| گروه‌ها                    | تعداد | M±SD       |             |             |             |
|----------------------------|-------|------------|-------------|-------------|-------------|
|                            |       | پیش شرطی   | آزمایش      |             |             |
|                            |       | روز ۴      | روز ۹       | روز ۱۲      | روز ۱۶      |
| کنترل                      | ۱۰    | ۲۵۰/۷±۱/۱  | ۲۵۰/۰±۰/۹   | ۲۴۷/۴±۱/۹   | ۲۴۸/۷±۰/۹   |
| شاهد                       | ۱۰    | ۲۴۹/۵±۰/۹  | ۲۵۰/۳±۱/۲   | ۲۴۷/۴±۱/۳   | ۲۴۸/۵±۱/۲   |
| دونیزیل                    | ۱۰    | ۲۴۹/۸±۰/۹  | ۲۴۸/۵±۱/۲   | ۲۴۷/۶±۱     | ۲۵۲/۹±۰/۸   |
| مورفین                     | ۱۰    | ۲۴۲/۵±۱/۶  | ۳۹۶/۴±۲/۴*  | ۳۹۱/۳±۴/۰*  | ۴۰۰/۱±۲/۱*  |
| دونیزیل + مورفین           | ۱۰    | ۲۴۳/۰±۳/۳  | ۳۱۱/۹±۱/۶#* | ۳۱۵/۶±۱/۴#* | ۳۱۴/۳±۲/۳#* |
| موسیقی تند                 | ۱۰    | ۲۴۹/۳±۰/۸  | ۲۴۷/۴±۱/۰   | ۲۴۹/۳±۰/۹   | ۲۴۸/۷±۱/۴   |
| موسیقی آرام بخش ۱          | ۱۰    | ۲۴۸/۴±۰/۷۴ | ۲۵۰/۳±۰/۵۶  | ۲۵۰/۷±۰/۸۵  | ۲۵۰/۵±۰/۹۵  |
| موسیقی آرام بخش ۲          | ۱۰    | ۲۵۱/۲±۰/۹  | ۲۴۹/۵±۱/۲   | ۲۴۷/۵±۱/۱   | ۲۵۰/۳±۰/۷   |
| مورفین + موسیقی تند        | ۱۰    | ۲۵۰/۱±۱/۶  | ۳۱۳/۵±۳/۱#* | ۳۱۲/۱±۲/۷#* | ۳۱۸/۶±۱/۸#* |
| مورفین + موسیقی آرام بخش ۱ | ۱۰    | ۲۴۷/۱±۱/۸  | ۳۶۴/۸±۲/۰#* | ۳۵۹/۲±۱/۹#* | ۳۶۲/۵±۳/۰#* |
| مورفین + موسیقی آرام بخش ۲ | ۱۰    | ۲۵۰/۲±۳/۰  | ۴۴۲/۲±۲/۵#* | ۴۴۱/۴±۲/۸#* | ۴۳۹/۴±۲/۰#* |

(\* نشان دهنده تفاوت در سطح  $P < 0.05$  بین گروه مورد نظر با گروه کنترل است)

(# نشان دهنده تفاوت در سطح  $P < 0.05$  بین گروه مورد نظر با گروه مورفین است)

نتایج آماری حاصل از این تحقیق نشان می‌دهند موسیقی " taxi girl " و موسیقی " باران عشق " باعث کاهش CPP مورفین می‌شوند.

پژوهشگران معتقدند اتصال داپورفین به گیرنده کاپا از طریق ایجاد انگیزش‌های منفی باعث کاهش فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک و آزادی دوپامین در هسته اکومبسنس، ناحیه تگمنتال شکمی و قشر پری فرونتال می‌شود [۲۸].

بنابراین احتمالاً این دو موسیقی به صورت انگیزش منفی ایجاد کننده احساسات ناخوشایند، باعث کاهش وابستگی به مورفین می‌شوند.

نتایج آماری حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد موسیقی " باران عشق " و موسیقی " تنها در باران " به ترتیب باعث کاهش و افزایش CPP مورفین می‌شوند. نتایج حاکی از آن است که اثر انواع موسیقی بر ایجاد وابستگی به مورفین مستقل از مقدار نرخ بیت و نرخ موسیقی آهنگ می‌باشد. پژوهشگران معتقدند احساس انگیزش در پاسخ به یک موسیقی خاص الزاماً در افراد مختلف یکسان نبوده و کاملاً منحصر به فرد و وابسته به ترجیح شخصی است [۲۹] و به علاوه، فاکتورهای میان فردی مثل ترجیح شخصی در ایجاد پاسخ‌های انگیزشی به تحریکات موسیقی نقش دارند [۳۰].

نتایج آماری حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد در گروه‌های مورد آزمایش در کل دوره، اختلاف معناداری در زمان سپری شده در بخش مورد نظر در روزهای مختلف آزمایش مشاهده

یافته‌ها نشان می‌دهند دونیزیل با افزایش استیل کولین در هسته اکومبسنس، ترشح دوپامین از نورون‌های دوپامینرژیک این منطقه را کاهش می‌دهد [۲۲]. در ناحیه تگمنتال شکمی و بخش متراکم جسم سیاه، دونیزیل با مهار گیرنده‌های نیکوتینی و موسکاربینی استیل کولین روی نورون‌های دوپامینرژیک، باعث تنظیم منفی فعالیت آن‌ها و کاهش اثرات پاداش دهنده داروهای اعتیادآور می‌شود [۲۳].

نتایج آماری حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد موسیقی " تنها در باران " باعث افزایش CPP مورفین می‌شود. نتایج بدست آمده از سایر پژوهش‌ها نشان می‌دهد حافظه کاری در موسیقی دان‌ها قوی‌تر است [۲۴].

مطالعات قبلی نشان می‌دهد موسیقی دارای یک قدرت شگفت‌آور در تحت تأثیر قرار دادن رفتار و انگیزش در انسان‌ها می‌باشد و باعث فعالیت در شبکه‌ی ساختارهای مزولیمبیک درگیر در فرآیند پاداش می‌شود [۲۵]. جنبه‌های پاداشی و تقویتی گوش دادن به موسیقی خوشایند با افزایش مقدار دوپامین در ناحیه تگمنتال شکمی و هسته اکومبسنس ایجاد می‌شود [۲۶]. همچنین انگیزش‌های مثبت و پاسخ‌های لذت بخش میل به یادگیری سریع نشانه‌های پیش‌گویانه را افزایش می‌دهند و در نهایت منجر به دست آوردن پاداش می‌شوند [۲۷]. بنابراین احتمالاً موسیقی " تنها در باران " به صورت یک انگیزش مثبت باعث افزایش CPP مورفین می‌شود.

استفاده کرد. همچنین موسیقی دارای اثرات متفاوتی بر اعتیاد می‌باشد که به فاکتورهای میان فردی مثل ترجیح شخصی، موقعیت و خصوصیات فردی شنونده بستگی دارد. بدین منظور پیشنهاد می‌شود تحقیقات مشابهی روی دیگر مهارکننده‌های آنزیم استیل کولین استراز و انواع دیگری از موسیقی در نمونه‌های حیوانی و انسانی صورت گیرد.

### تقدیر و تشکر:

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:

- Hasselmo Michael E. The Role of Acetylcholine in Learning and Memory. *Curr Opin Neurobiol* 2006; 16(6): 710-5.
- Tan H, Liu N, Wilson FA, Ma Y. Effects of scopolamine on morphine-induced conditioned place preference in mice. *Addict Biol* 2007; 12(3-4):463-9.
- Bunge SA, Ochsner KN, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Prefrontal regions involved in keeping information in and out of mind. *Brain* 2001; 124: 2074-86.
- Xiong G, Doraiswamy PM. Combination drug therapy for Alzheimer's disease: what is evidence-based, and what is not? *Geriatr* 2005; 60(6): 22-6.
- Brown S, Martinez MJ, Parsons LM. Passive music listening spontaneously engages limbic and paralimbic systems. *Neuroreport* 2004; 15(13): 13.
- Lingford-Hughes AR, Welch S, Nutt DJ; British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2004; 18(3): 293-335.
- Kosten TR, George TP. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Sci Pract Perspect* 2002; 1(1): 13-20.
- McDonald J, Lambert G. Opioid mechanisms and opioids drugs. *Anaesthesia and intensive care medicine* 2008; 9: 33-7.
- Rogacheva A, Laatikainen T, Patja K, et al. Smoking and related factors of the social environment among adolescents in the Republic of Karelia, Russia in 1995 and 2004. *Eur J Public Health* 2008; 18(6): 630-6.
- Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1481-9.
- Shimosato K, Ohkuma S. Simultaneous monitoring of conditioned place preference and locomotor sensitization following repeated administration of

نشد (جدول ۱). یافته‌ها نشان داده است یک هفته پس از قطع مصرف ۱۰mg/kg مورفین، پاسخ‌های خودتحریکی ایجاد می‌شود و تا پنج هفته بعد به طور چشمگیر افزایش می‌یابد. پس از ترک مورفین افزایش بیان ژن c-fos در آمیگدال، ناحیه تگمنتال شکمی، هیپوکامپ منجر به فعال شدن مجدد نورون‌های دوپامینرژیک در این مناطق و تشدید اعتیاد می‌شود [۳۳-۳۱]. با قطع مصرف مورفین افزایش فعالیت گیرنده‌ی فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین ۱ یا به اختصار CRF1 باعث افزایش رونویسی داینورفین در هسته اکومبسنس و بیان بیش‌تر mRNA گیرنده  $\mu$  اپیوئیدی در هسته اکومبسنس و افزایش میل دوباره به مصرف اپیوئیدها می‌شود [۳۴]. با توجه به نتایج به دست آمده از این تحقیق، به نظر می‌رسد می‌توان از داروی دونپزیل به عنوان یک فاکتور کاهشنده اعتیاد

- cocaine and methamphetamine. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 66(2): 285-92.
- Derea E, Zlomuzica A, De Souza Silva MA, et al. Neuronal histamine and the interplay of memory, reinforcement and emotions. *Behavioural Brain Research*. 2010; 215: 209-20.
- Angelucci F, Fiore M, Ricci E, et al. Investigating the neurobiology of music: brain-derived neurotrophic factor modulation in the hippocampus of young adult mice. *Behav Pharmacol* 2007; 18(5-6): 491-6.
- Konrad Lehmann and Siegrid Löwel. Age-dependent ocular dominance plasticity in adult mice. *PLoS ONE*. 2008; 3(9): e3120.
- Nestler EJ. Historical review: molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25(4):210-8.
- Hyman SE. Addiction: a disease of learning and memory. *Am J Psychiatry* 2005; 162(8): 1414-22.
- 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.
- Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 2005; 8(11): 1481-9.
- Borgkvist A, Valjent E, Santini E, et al. Delayed, context- and dopamine D1 receptor-dependent activation of ERK in morphine-sensitized mice. *Neuropharmacol* 2008; 55(2):230-7.
- Cohen JD, Braver TS, Brown JW. Computational perspectives on dopamine function in prefrontal cortex. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12(2): 223-9.
- Diehl A, Nakovics H, Croissant B, et al. Galantamine reduces smoking in alcohol-dependent patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44(12): 614-22.
- Kume T, Sugimoto M, Takada Y. Up-regulation of nicotinic acetylcholine receptors by central-type

- acetylcholinesterase inhibitors in rat cortical neurons. *Eur J Pharmacol* 2005; 527(1-3): 77-85.
23. Mansvelder HD, McGehee DS. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *J Neurobiol* 2002; 53(4): 606-17.
24. 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.
25. Davis C, Levitan RD, Kaplan AS, et al. Reward sensitivity and the D2 dopamine receptor gene: A case-control study of binge eating disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(3):620-8.
26. Craig AD. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13(4); 500-5.
27. Tobias W, Ovidiu VL, Tao L, et al. Differential Effect of Reward and Punishment on Procedural Learning. *The Journal Neuroscience*. 2009; 29(2): 436-43.
28. Sunmee W, George F, Koob. The role of the dynorphin- $\kappa$  opioid system in the reinforcing effects of drugs of abuse. *Psychopharmacology* 2010; 210(2): 121-35.
29. Trainor LJ, Tsang CD, Cheung MC. Preference for sensory consonance in 2- and 4-month-old infants. *Music Percept* 2002; 20: 187-94.
30. Kallinen K, Ravaja N. Emotion perceived and emotion felt: same and different. *Musicae Scientiae* 2006; 10: 191-213.
31. De Vries TJ, Shippenberg TS. Neural systems underlying opiate addiction. *J Neurosci*. 2002; 22(9): 3321-5.
32. Georges F, Aston-Jones G. Prolonged activation of mesolimbic dopaminergic neurons by morphine withdrawal following clonidine: participation of imidazoline and norepinephrine receptors. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1140-1149.
33. Bissière S, Humeau Y, Lüthi A. Dopamine gates LTP induction in lateral amygdala by suppressing feedforward inhibition. *Nat Neurosci* 2003; 6(6): 587-92.
34. Leri F, Zhou Y, Goddard B, et al. Effects of high dose methadone maintenance on cocaine place conditioning: cocaine self-administration, and mu-opioid receptor mRNA expression in the rat brain. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(7): 1462-74.

## The effect of memory reinforcement by cholinergic agonist and music on creating morphine dependency in mice using conditioned place preference (CPP) method

Hosseini E<sup>\*1</sup>, Mokhtari M<sup>1</sup>, Vahdati A<sup>1</sup>, Razmi N<sup>2</sup>, Tavakoli F<sup>1</sup>

Received: 05/05/2012

Revised: 09/15/2012

Accepted: 01/07/2013

1. Dept. of Biology, Islamic Azad University, Fars Science and Research Branch, Fars, Iran

2. Dept. of Biochemistry, Islamic Azad University, Fars Science and Research Branch, Fars, Iran

Journal of Jahrom University of Medical Sciences, Vol. 11, No. 1, Spring 2013

### Abstract:

J Jahrom Univ Med Sci 2013; 10(4):63-9

### Introduction:

The most important side effect of addictive drugs is their interaction with the nervous system so that soon after taking the drug the neurons' connections in the nervous system are addicted to receiving the drugs frequently. The aim of this study was to determine the effect of memory reinforcement by cholinergic agonist and music on creating morphine dependency.

### Materials and Methods:

In this research, 110 male mature rats weighing 30-35grams were enrolled as the control, witness and experiment groups. The experimental group included morphine, donepezil, morphine+donepezil, fast music, sedative music1, sedative music2, Morphine+ fast music, Morphine+ sedative music1 and Morphine+ sedative music2. Morphine was used to create dependency and donepezil was used as a memory reinforcement cholinergic factor. In order to estimate the level of dependency conditioned place preference (CPP) technique was used.

### Results:

The results indicated a significant difference between the control and morphine groups ( $p < 0.05$ ); however, no significant difference was found among the control group and those of sham, donepezil and those treated with music in the place preference. Also, there was a significant difference between morphine group and the groups of morphine+donepezil, morphine+fast music, morphine+sedative music1 and morphine+ sedative music2 in the place preference ( $p < 0.05$ ).

### Conclusion:

Perhaps, donepezil, fast music and sedative music1 lead to a reduction in Morphine-dependence CPP, and sedative music2 increases morphine-dependence CPP.

**Keywords:** Memory, Morphine, Donepezil, Music