

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

هدف: مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات کلرید لیتیموم بر حافظه وابسته به وضعیت القا شده به وسیله مورفین در روش اجتنابی غیرفعال در موش سوری انجام گرفت. **روش:** در این مطالعه تجربی، برای ارزیابی حافظه در موش‌های نر بالغ نژاد NMRI، از روش یک بار آموزش پایین رفتن از سکو استفاده شد. **یافته‌ها:** تزریق زیرجلدی مورفین (۵ mg/kg) ۳۰ دقیقه قبل از آموزش یا آزمایش، از تشکیل حافظه در موش‌ها جلوگیری کرد. حافظه تخریب شده در اثر تزریق مورفین قبل از آموزش، با تزریق همان مقدار از دارو ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش، بازسازی شد. تزریق داخل صفاقی لیتیموم ۶۰ دقیقه قبل از آزمایش نیز، بازسازی حافظه را تخریب کرد. در حیواناتی که قبل از آموزش، مورفین دریافت کرده بودند، تزریق لیتیموم (۸۰ و ۱۶۰ mg/kg) قبل از آزمایش باعث بازسازی حافظه تخریب شده گردید. استفاده از مقادیر کم لیتیموم (۲۰ mg/kg) قبل از آموزش، نگهداری حافظه را در روش اجتنابی غیرفعال مختل کرد. تخریب نگهداری حافظه القا شده به وسیله لیتیموم به‌کار رفته قبل از آموزش، با تزریق مورفین قبل از آزمایش بازسازی شد. تزریق همزمان مورفین و لیتیموم قبل از آزمایش در حیواناتی که قبل از آموزش مورفین دریافت کرده بودند، بازسازی حافظه تخریب شده به وسیله مورفین را افزایش داد. **نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج ممکن است بین وابستگی به وضعیت مورفین و لیتیموم تداخل وجود داشته باشد.

کلید واژه‌ها: لیتیموم، مورفین، روش اجتنابی غیرفعال، حافظه، یادگیری وابسته به وضعیت

دکتر محمدرضا زرین دست^۱

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

سهیلا فضلی تباتی

گروه فیزیولوژی، واحد پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی

شمس الدین احمدی

گروه علوم جانوری، دانشکده علوم، دانشگاه تهران

سید حسین یحیوی

گروه فیزیولوژی، واحد پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی

مقدمه

از لیتیموم برای درمان اختلال خلقی دو قطبی و اختلالات روانی دیگر استفاده می‌شود و می‌تواند اثرات داروهای ضد افسردگی را تقویت کند (پرن^۱ و همکاران، ۱۹۸۴؛ نیرنبرگ^۲، ۱۹۹۱؛ نیرنبرگ و کول^۳، ۱۹۹۱). مشاهدات بالینی همچنین پیشنهاد کرده‌اند که لیتیموم ممکن است اثرات نامطلوبی بر حافظه داشته باشد

(انجلمن^۴، قدیریان^۵ و گروف^۶، ۱۹۹۲) و یا حافظه کلامی را تخریب کند (پاکت^۷ و ویسینفسکی^۸، ۲۰۰۳). با وجود این، تعدادی از مطالعات اثرات نامطلوب لیتیموم را بر حافظه نشان ندادند (آنانت^۹، قدیریان و انجلمن، ۱۹۸۷). بنابراین به نظر می‌رسد

2- Prein	3 - Nierenberg
4- Cole	5 - Engelsman
6- Ghadirian	7 - Grof
8- Pachet	9 - Wisniewski
10- Ananth	

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

E-mail: Zariamr@ams.ac.ir

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

گزارش شده است که لیتیوم با سیستم اوپوئیدی تداخل نشان می‌دهد. مطالعات زیادی برای لیتیوم نقش مهمی در درمان اعتیاد دارویی پیشنهاد کرده‌اند (جاسینسکی^۱، نوت^۲، هرتزن^۳، گریفیت^۴ و بوننی^۵، ۱۹۷۷؛ آبراهامسون^۶، ۱۹۸۳). همچنین پیشنهاد شده است که لیتیوم در موش‌های وابسته به مورفین، علائم سندرم ترک مورفین را مهار می‌کند (دهپور، فرسام و عزیزآبادی-فراهانی، ۱۹۹۵)؛ خود تخریبی تسهیل شده به وسیله مورفین را کاهش (لیمن^۷ و سگال^۸، 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^۹ و وستبروک^{۱۰}، ۲۰۰۴). لیتیوم و مورفین هر دو یک پاسخ اجتنابی شرطی شده به مزه را ایجاد و تشنگی مفرط القا شده با برنامه را مهار می‌کنند (میراکل^{۱۱}، لوپز-گرانچا^{۱۲}، فلورس^{۱۳}، گلووا^{۱۴} و ریلی^{۱۵}، ۲۰۰۵). با وجود اینکه بین لیتیوم 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^{۱۶} و کامسادی^{۱۷}، ۱۹۹۸؛ ایزکردو^{۱۸}، ۱۹۸۴؛ سولز^{۱۹}، سوسنیک^{۲۰}، آگو^{۲۱}، حیدرلو^{۲۲} و آهیسار^{۲۳}، 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^{۲۴}، نابشیما^{۲۵} و کوزاوا^{۲۶}، ۱۹۸۶).

مشخص شده که یادگیری و حافظه در حیوانات آزمایشگاهی به وسیله اوپوئیدها و آتاگونست‌های آنها تحت تأثیر قرار می‌گیرد (اوکای^{۲۷} و لین^{۲۸}، ۲۰۰۲) و نیز نشان داده شده است که

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^{۲۹} و کولپاثر^{۳۰}، 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 کولپاثر^{۳۱}، ۱۹۹۹a، ۱۹۹۹b؛ نیشیمورا^{۳۲}، شیگی^{۳۳} و کانتو^{۳۴}، ۱۹۹۰) و اعتقاد بر این است که در مورد مورفین، شامل فعال شدن گیرنده‌های μ اوپوئیدی در طی دوره آموزش و آزمایش حیوانات می‌باشد (بروینس اسلات و کولپاثر^{۳۱}، ۱۹۹۹a، ۱۹۹۹b؛ شیگی^{۳۳}، تاکاهاشی^{۳۴} و کانتو^{۳۴}، ۱۹۹۰).

با در نظر گرفتن اثرات اوپوئیدها بر حافظه و یادگیری و تداخل اثرات لیتیوم و مورفین، در این مطالعه اثر لیتیوم 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

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 سالیین (۱۰ ml/kg) و در روز دوم، ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش سالیین (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 سالیین (۱۰ ml/kg) یا مورفین (۵ mg/kg) دریافت کردند.

آزمایش دوم

در آزمایش دوم، اثرات تزریق لیتیم 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 سالیین (۱۰ ml/kg) دریافت کردند. در روز آزمایش، یک گروه از این حیوانات سالیین (۱۰ ml/kg) و چهار گروه دیگر مقادیر مختلف لیتیم (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، سالیین (۱۰ ml/kg) یا مقادیر مختلف لیتیم (۲۰، ۴۰، ۸۰ و ۱۶۰ mg/kg) تزریق شد.

آزمایش سوم

این آزمایش، اثر لیتیم 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 سالیین (۱۰ ml/kg) و به پنج گروه دیگر ۶۰ دقیقه قبل از آموزش مقادیر مختلف لیتیم (۱۰، ۲۰، ۴۰، ۸۰ و ۱۶۰ mg/kg) تزریق شد. تمام حیوانات در روز آزمایش، ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش سالیین 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 کرومومتر 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، ساساکی و کامیاما، ۱۹۹۵). عمل آموزش بین ساعات نه صبح تا سه بعد از ظهر انجام می‌گرفت.

تثبیت حافظه در روز دوم با 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 لیتیم بودند. سولفات مورفین از شرکت تماراد (ایران) خریداری و به صورت زیر جلدی تزریق شد. کلرید لیتیم 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

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 ($F(3,29)=29.77, p<0.001$). 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.

در این آزمایش، اثر تزریق مورفین قبل از آزمایش بر بازسازی حافظه تخریب شده به وسیله تزریق لیتيوم 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، لیتيوم (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

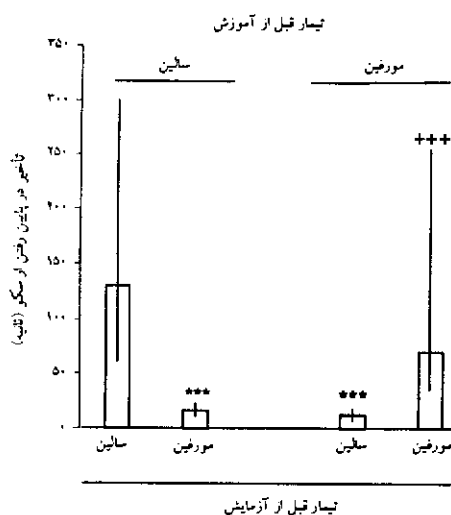
اثر تزریق لیتيوم قبل از آزمایش بر عملکرد حافظه تخریب شده به وسیله تزریق مورفین قبل از آموزش

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

در این آزمایش، اثر تزریق مورفین و لیتيوم 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 لیتيوم (۲۰ mg/kg) دریافت کردند. چهار گروه دیگر از این حیوانات ۶۰ دقیقه قبل از آزمایش، لیتيوم (۱۰، ۲۰، ۴۰ و ۸۰ mg/kg) و ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش، مورفین دریافت کردند.

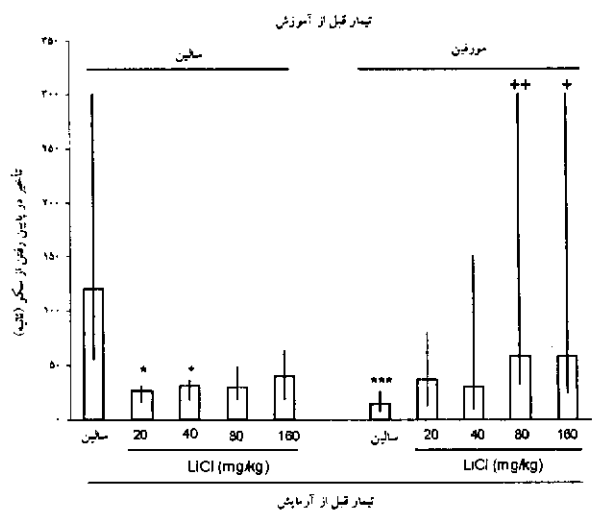
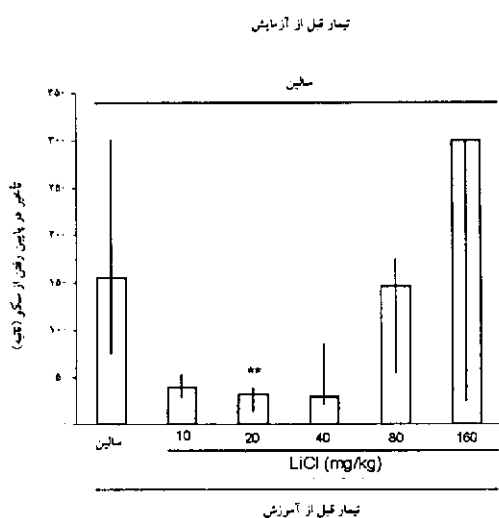
تجزیه و تحلیل داده‌ها

تاخیر 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 جفت‌جفت از آزمون غیرپارامتریک مقایسه چندگانه دان^۱ استفاده گردید. در تمام بررسی‌های آماری $p<0.05$ به عنوان معیار تفاوت آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.



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. $p<0.001$ *** در مقایسه با گروه سالین-سالین؛ $p<0.001$ +++ در مقایسه با گروه مورفین-سالین

محمدرضا زرین دست و همکاران

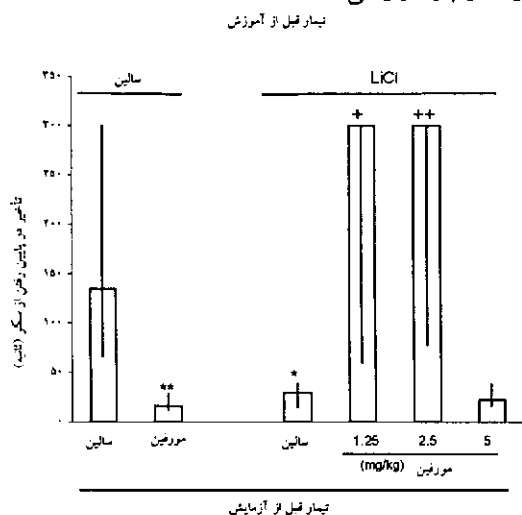


شکل ۳- اثر تزریق لیتیموم قبل از آموزش بر عملکرد حافظه در مقایسه با گروه سالین - سالین. هر ستون نمایانگر میانه و چارک‌های ۱۰ حیوان می‌باشد. $p < 0.01^{**}$ در مقایسه با گروه سالین - سالین.

شکل ۲- اثرات تزریق دوزهای مختلف لیتیموم 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 معنی داری وجود داشت ($p < 0.001$)، $F(5, 27) = 3.8$ (ANOVA). تجزیه و تحلیل‌های بعدی به وسیله آزمون دان نشان داد که مورفین ۱/۲۵ mg/kg ($p < 0.05$) و ۲/۵ mg/kg ($p < 0.01$) تخریب حافظه القا شده به وسیله لیتیموم (۲۰ mg/kg) را بازسازی می‌کند.

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



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

شکل ۳ نشان می‌دهد که تزریق لیتیموم قبل از آموزش، یادآوری حافظه اجتنابی غیرفعال را در روز آزمایش تغییر می‌دهد ($F(5, 27) = 21.68$, ANOVA). تجزیه و تحلیل بیشتر داده‌ها به وسیله آزمون دان نشان داد که دوز کم لیتیموم ($p < 0.01$)، به طور معنی داری بازسازی را در روز آزمایش تخریب کرده است.

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

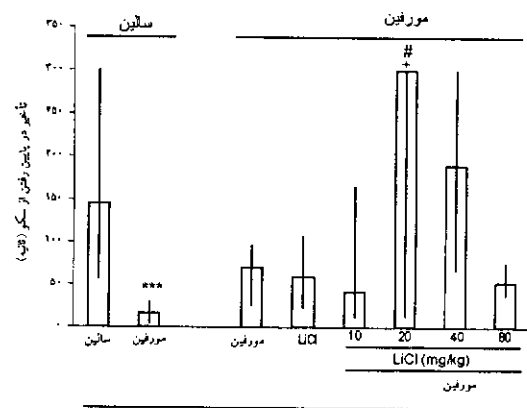
شکل ۴ اثر تزریق مورفین قبل از آزمایش بر تخریب حافظه القا شده به وسیله لیتیموم (۲۰ mg/kg) قبل از آموزش را نشان می‌دهد. بین پاسخ‌های حیواناتی که به عنوان گروه کنترل سالین را قبل از

شکل ۴- اثر تزریق قبل از آزمایش دوزهای مختلف لیتیموم بر بازسازی حافظه تخریب شده به وسیله لیتیموم 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 لیتیموم - سالین.

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 آزمایش در حیواناتی که قبل از آموزش و آزمایش مورفین دریافت کرده بودند، یادآوری حافظه را در روش اجتنابی غیرفعال تغییر می‌دهد (ANOVA, $H(V)=36.79$, $p<0.001$). 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.

تعداد قبل از آموزش



تعداد قبل از آزمایش

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 سالین- سالین؛ $p<0.05+$ در مقایسه با گروه مورفین- مورفین؛ $p<0.05$ # در مقایسه با گروه مورفین- لیتیم.

بحث

یادگیری وابسته به وضعیت با انواعی از داروها از جمله اوبیوئیدها نشان داده شده، اگرچه این وضعیت در بعضی مطالعات و در مورد بعضی داروها مشاهده نشده است (کاستالو^۱ و مک‌گاف^۲، 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

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 اوبیوئیدی موجود در آمیگدال می‌باشد (گالافر^۳ و کاپ^۴، 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 اوبیوئیدی به گیرنده‌هاشان، تحت تأثیر لیتیم قرار می‌گیرد (پرت^۵ و اسایندر^۶، ۱۹۷۴). بنابراین لیتیم می‌تواند میل ترکیبی گیرنده اوبیوئیدی را به وسیله تغییر در شکل فضایی گیرنده تغییر دهد و بدین وسیله باعث افزایش یا کاهش فعالیت سیستم عصبی اوبیوئیدی آندورژن شود (گیلین^۷، هونگ^۸، یانگ^۹ و کوستا^{۱۰}، 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 سالین گرفته بودند (سالین- لیتیم)، در مقایسه با حیواناتی که قبل از آموزش و آزمایش سالین دریافت کردند (سالین- سالین) 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

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

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

اوپوییدهای درونزا در بافت مغزی (استانتون و همکاران، ۱۹۸۲؛ سیوام و همکاران، ۱۹۸۷) باشد. به علاوه لیتیم ممکن است تشکیل cAMP را مهار و اثر مورفین را در حافظه تقلید کند (نیومن^{۱۷}، کلین^{۱۸}، بیرماهر^{۱۹}، فینسود^{۲۰} و بلمیکر^{۲۱}، ۱۹۸۳؛ نیومن و بلمیکر، ۱۹۸۷؛ مورک^{۲۲} و گیسلر^{۲۳}، ۱۹۸۷؛ مورک و گیسلر، ۱۹۸۹). لیتیم هر دو آنزیم اینوزیتول مونوفسفاناتاز و اینوزیتول پلی فسفات ۱- فسفاتاز را مهار می کند. این آنزیمها، آنزیمهای کلیدی لازم برای سنتز و گردش اینوزیتول هستند. مهار این آنزیمها ذخیره آزاد اینوزیتول را کاهش می دهد و نهایتاً منجر به کاهش غلظت سلولی IP3 که یک پیام رسان ثانویه است، می شود (بریج^{۲۴}، داونس^{۲۵} و هانلی^{۲۶}، ۱۹۸۹). ممکن است نتیجه گیری شود که در وابستگی به وضعیت لیتیم و مورفین یک تداخل وجود دارد. با توجه به پیشنهاد دخالت گیرنده های اوپوییدی آمیگدال در این مطالعه، می توان پیشنهاد کرد که لیتیم از طریق دخالت در سیستم پیامبرهای ثانویه این گیرنده ها، اثرات خود را بر عملکرد حافظه اعمال می کند. اما با در نظر گرفتن محدودیت های بررسی ابعاد مختلف حافظه در روش اجتنابی غیر فعال، نمی توان در مورد تأثیر لیتیم 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 می رود، به طور 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 می کند، بازسازی حافظه را در حیوانات با حافظه ضعیف تقویت کند (بانگک^{۲۷} و همکاران، ۲۰۰۳). برای روشن شدن بیشتر و دقیق مکانیسم های دخیل در این

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

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بازسازی حافظه در حیواناتی که لیتیم-سالمین دریافت کرده بودند، در مقایسه با حیواناتی که سالمین-سالمین گرفته بودند، تخریب شد. این نتیجه ممکن است به وسیله گزارش های دیگر که اثرات تخریب کنندگی این دارو را بر حافظه پیشنهاد کرده اند، حمایت شود (پاکت و ویسنیفسکی، ۲۰۰۳؛ آنانت و همکاران، ۱۹۸۷). داده های ما نشان داد که فقط دوز کم لیتیم (۲۰ mg/kg) منجر به تخریب بازسازی حافظه شد، در حالی که به نظر می رسد دوزهای بیشتر (۸۰ و ۱۶۰ mg/kg) یادآوری را کمی تسهیل کند. به علاوه، تخریب بازسازی حافظه القا شده به وسیله تزریق لیتیم قبل از آموزش، به وسیله تزریق مورفین قبل از آزمایش کاهش یافت. این نتیجه ممکن است این فرضیه را که لیتیم در یادگیری وابسته به وضعیت القا شده به وسیله مورفین تأثیر دارد، بیشتر تقویت کند. همچنین یافته های ما نشان داد که تزریق مورفین و لیتیم قبل از آزمایش، اثرات برگرداننده مورفین بر بازسازی حافظه را افزایش می دهند. گزارش شده است که لیتیم ممکن است باعث ایجاد مریضی احشایی شود (ماسوگی^۵ و همکاران، ۱۹۹۹). در مطالعه حاضر دوزهای تزریق شده لیتیم به

موش، هیچ علامتی از بیماری نشان نداد.

اثر لیتیم در بازگرداندن حافظه ممکن است از طریق افزایش

در سطح اوپوییدهای درونزا در مغز (گیلین و همکاران، ۱۹۷۸؛ استانتون^۷، دگو^۸، شوامیکر^۹، انبرگ^۹ و بلوم^{۱۰}، ۱۹۸۲؛ استنارد-پدرسن^{۱۱} و شو^{۱۲}، ۱۹۸۵؛ سیوام^{۱۳}، استرانک^{۱۴}، اسمیت^{۱۵} و هونگک، ۱۹۸۶؛ سیوام، اسمیت، تاکوچی^{۱۶} 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 می‌توان نتیجه‌گیری کرد که بین لیتیموم و مورفین یادگیری وابسته به وضعیت متقابل^۱ وجود دارد.

یادگیری لیتیموم، به آزمایش‌های بیشتر نیاز است. به عنوان مثال، بررسی تداخل سایر سیستم‌های نوروترانسمیتری با یادگیری وابسته به وضعیت لیتیموم می‌تواند به فهم این مکانیسم‌ها کمک بیشتری کند.

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

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

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.
- Hirainatsu, 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., Putten, 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.