The Anti-Aggressive Effect of Music Therapy in an Animal Model of Schizophrenia

Milad Ahmadi[1†], Mehrnaz Banazadeh Dardashti[1†], Fariba Karimzadeh[1, 2*]

[1] Shefa Neuroscience Research Center, Khatam-al-Anbia Hospital, Tehran, Iran.
[2] Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Article Info:

Received: **21 Nov, 2013** ***Accepted:*** **4 Jan, 2014**

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia begins typically in young adulthood (before 25 years old) and about 1% of people are affected during their lifetime. The antipsychotic drugs have several side effects. This study was aimed to investigate the Mozart's music effect, as a non-invasive treatment, on the schizophrenia. ***Materials and Methods:*** Rats aged 21-25 days were divided into four groups: control, music-treated, social isolated (SI) and SI + music-treatment groups. Animals in the control group, without music exposure and music-treated rats, with music exposure, were housed socially. Animals in the SI group, without music exposure, and SI+ music-treatment were housed individually for 6 weeks. Music (Mozart's piano sonata, KV361) was played 24 hours before and during behavioral tests. Social contraction test for each rat was performed. The positive and negative behaviors were scored. ***Results:*** The mean number of negative behaviors, such as pursuit, attack, biting and offensive behaviors, in SI and SI + music-treatment increased compared to control and music-treated groups. In addition, biting, up right offensive and treating in SI + music-treatment significantly decreased compared to SI group. In addition, the positive behaviors (walking) in SI + music-treatment group significantly increased compared to SI group. ***Conclusion:*** These data suggest the potential of music therapy effects of that listening to music maybe improve the pathological effects of social isolation.

Key words:

1. Schizophrenia
2. Anxiety
3. Music
4. Social Isolation

*** *Corresponding Author:*** Fariba Karimzadeh

E-mail: *Fariba_karimzade@yahoo.com*

† These authors contributed equally.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.51]

اثرات ضد پرخاشگری موسیقی درمانی در مدل حیوانی اسکیزوفرنی

میلاد احمدی[۱†]، مهرناز بنا زاده دردشتی[۱†]، فریبا کریم زاده[۱،۲*]

[۱] مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران.
[۲] مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۳۰ آبان ۱۳۹۲
تاریخ پذیرش: ۱۴ دی ۱۳۹۲

چکیده

مقدمه: بیماری اسکیزوفرنیا با شیوع نزدیک به یک درصد در جامعه ی جهانی، معمولاً در سنین جوانی (قبل از ۲۵ سالگی) ظاهر شده و تا پایان عمر باقی می ماند. داروهای ضد جنون عوارض جانبی متعددی دارند. این مطالعه قصد دارد به بررسی اثرات موزیک موزارت به عنوان یک روش غیر تهاجمی در درمان بیماری اسکیزوفرنی بپردازد. **مواد و روش ها:** موش های جوان ۲۱ تا ۲۵ روزه به چهار گروه کنترل، موسیقی درمانی، انزوای اجتماعی و انزوای اجتماعی + موسیقی درمانی تقسیم شدند. موش های گروه کنترل (بدون شنیدن موسیقی) و گروه موسیقی درمانی (همراه با شنیدن موسیقی) به صورت دسته جمعی نگه داری می شدند. گروه منزوی (بدون شنیدن موسیقی) و گروه منزوی + موسیقی درمانی (همراه با شنیدن موسیقی) به مدت ۶ هفته به صورت انفرادی نگهداری می شدند. قطعه ای از پیانو ساخته موزارت به نام Mozart's Piano Sonata, KV۳۶۱ برای حیوانات به مدت ۲۴ ساعت قبل و در طول انجام آزمون های رفتاری پخش گردید. جهت بررسی چگونگی ارتباط اجتماعی، هر یک از موش های مورد آزمایش به طور جداگانه به مدت ۲۰ دقیقه در مواجهه با موش شاهد که از نظر وزن و نژاد مشابه آن بود قرار گرفت. رفتارهای منفی و مثبت ارزیابی شدند. **یافته ها:** میانگین علائم منفی از جمله تعقیب کردن، حمله کردن، گاز گرفتن، پرخاشگری در گروه های منزوی و منزوی + موسیقی درمانی نسبت به گروه های کنترل و موسیقی درمانی افزایش یافت. میانگین رفتار گاز گرفتن، پرخاشگری از بالا و حرکت سر تهدید کننده در گروه منزوی + موسیقی درمانی نسبت به گروه منزوی کاهش یافت. علائم مثبت مانند رفتار راه رفتن در گروه منزوی و منزوی + موسیقی درمانی در مقایسه با گروه های کنترل و موسیقی درمانی به صورت معنادار کاهش یافت. البته شایان ذکر است که این رفتار در گروه منزوی + موسیقی درمانی نسبت به گروه منزوی به صورت معنا دار افزایش یافت. **نتیجه گیری:** از این یافته ها ممکن است این گونه استنباط گردد که موسیقی درمانی توانسته است اثرات پاتولوژیک ناشی از انزوای اجتماعی را به طور مطلوبی بهبود بخشد.

کلید واژه ها:
۱. اسکیزوفرنی
۲. اضطراب
۳. موسیقی
۴. انزوای اجتماعی

* **نویسنده مسئول:** فریبا کریم زاده
آدرس الکترونیکی: *Fariba_karimzade@yahoo.com*

† میلاد احمدی و مهرناز بنازاده در تهیه این مقاله به نسبت مساوی شرکت داشتند.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.51]

مقدمه

بیماری اسکیزوفرنیا با شیوع نزدیک به یک درصد جامعه ی جهانی، معمولاً در سنین جوانی (قبل از ۲۵ سالگی) ظاهر شده و تا پایان عمر باقی می ماند (۱). این بیماری دارای سه دسته علائم مثبت، منفی و شناختی می باشد (۲، ۱). علائم مثبت شامل توهمات دیداری، شنوایی و هذیان گویی است در حالی که علائم منفی شامل افسردگی و انزواطلبی است. در ادامه می توان کاهش توانایی در پردازش اطلاعات را در زمره علائم شناختی قرار داد (۲).

امروزه استفاده از داروهای ضد جنون از مؤثرترین و رایج ترین روش های درمانی محسوب می گردد. داروهای کلاسیک با وجود اثربخشی در توهمات و هذیان ها بر روی علائم منفی و شناختی تأثیر چندانی ندارند (۳). از سوی دیگر بیماران مبتلا که مجبور به استفاده از این داروها می باشند از عوارض جانبی این داروها رنج می برند. از جمله عوارض این داروها می توان به سردرد، خواب آلودگی، سرگیجه، منگی، هذیان، توهم، اسهال، اختلالات حرکتی، بی قراری حرکتی، لرزش، علائم شبیه پارکینسون، اختلالات جنسی (در هر دو جنس)، افت فشار خون وضعیتی، پوکی استخوان و اضطراب نام برد (۴).

در این میان لزوم ابداع راهکارهای درمانی مؤثر بر طیف گسترده تری از علائم این بیماری و عوارض جانبی کمتر ضروری به نظر می رسد. موسیقی از جمله توانمندترین منابع محرک در سیستم عصبی به شمار می رود (۵). موسیقی سبب فعال شدن مسیرهای دخیل در فرآیند شناخت و احساسات می گردد (۶). در بین انواع موسیقی ها، شنیدن موزیک موزارت[1] تأثیرات فیزیولوژیک و رفتاری بهبود بخشی از خود نشان داده است (۷، ۸). مطالعات پیشین حاکی از آن است که موسیقی موزارت سبب بهبود حافظه ی فضایی در مبتلایان به اسکیزوفرنی گردیده است (۹، ۱۰).

در موش هایی که در معرض موسیقی موزارت قرار گرفته بودند میزان بیان فاکتورهای رشد عصبی مانند BDNF[2] و NGF[3] به طور چشمگیری افزایش یافت (۱۱). همچنین گوش دادن به موسیقی موجب افزایش نورون زایی[4] و خارهای دندریتی در نواحی متعددی از مغز گردیده است (۱۲). این مطالعه سعی دارد به بررسی اثرات موسیقی درمانی، به عنوان یک روش غیر تهاجمی بر روی علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی در معتبرترین مدل حیوانی بپردازد.

مواد و روش ها

در این مطالعه موش های صحرایی نژاد ویستار ۲۱ تا ۲۵ روزه به کار گرفته شدند. این موش ها تحت شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و دسترسی آزاد به غذا و آب نگهداری شدند. حیوانات به چهار گروه کنترل، موسیقی، انزوای اجتماعی و انزوای اجتماعی + موسیقی تقسیم شدند. موش های گروه کنترل به صورت دسته جمعی نگه داری می شدند و در معرض شنیدن موسیقی قرار نمی گرفتند. موش های گروه موسیقی به صورت دسته جمعی نگه داری می شدند و در این گروه موش ها به مدت ۲۴ ساعت قبل و در طول انجام آزمون های رفتاری در معرض شنیدن موسیقی قرار می گرفتند. در گروه منزوی، موش ها به مدت ۶ هفته به صورت انفرادی نگهداری شده و هیچ گونه محرک موسیقیایی دریافت نمی کردند. حیوانات گروه منزوی + موسیقی نیز مانند گروه قبل به مدت ۶ هفته به صورت انفرادی نگهداری می شدند ولی به مدت ۲۴ ساعت قبل و در طول انجام آزمون های رفتاری در معرض شنیدن موسیقی قرار می گرفتند. شایان ذکر است قطعه ای از پیانو ساخته ی موزارت بنام Mozart-Piano Sonata KV361 برای آزمون به کار گرفته شد. موسیقی در یک اتاق ساکت با بلندگوهای فرکانس ۲۰۰ تا ۱۷۰۰ هرتز با شدت ۷۵ تا ۸۵ دسیبل پخش گردید. موش های گروه کنترل نیز در این مدت در اتاقی ساکت و شبیه اتاق تست نگهداری شدند. سپس آزمون ارتباط اجتماعی به منظور بررسی علائم منفی و مثبت اسکیزوفرنی در علائم بالینی مورد بررسی قرار گرفت.

جهت بررسی چگونگی ارتباط اجتماعی، هر یک از موش های مورد آزمایش به طور جداگانه به مدت ۲۰ دقیقه در مواجهه با موش شاهد که از نظر وزن و نژاد مشابه آن بود قرار گرفت. رفتارهای منفی مورد مطالعه در این تحقیق شامل شش رفتار: تعقیب کردن، حمله کردن، گاز گرفتن، پرخاشگری از بالا، پرخاشگری از پهلو و حرکت سر تهدید کننده بود. همچنین رفتارهای مثبت مورد مطالعه در این تحقیق شامل: راه رفتن، تمیز کردن، بو کشیدن و نزدیک شدن بود.

در تمام مدت آزمایش از رفتارهای موش ها فیلمبرداری شد. رفتارهای اجتماعی بر اساس مطالعات گذشته تعیین و نمره دادن توسط فرد بی طرفی که از روند آزمایش اطلاعی نداشت، انجام‌گرفت (۱۳). داده ها توسط آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تشخیصی Tukey مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و سطح معنی داری $P<0/05$ در نظر گرفته شد.

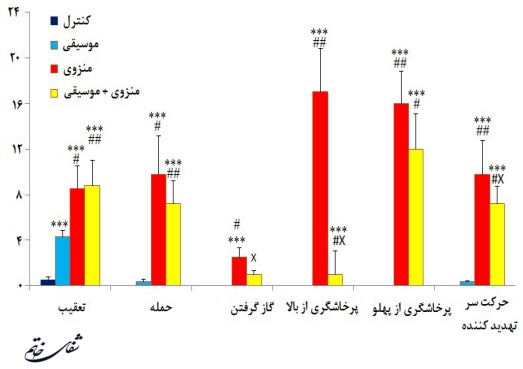
یافته‌ها

در بررسی علائم منفی، یافته ها حاکی از آن بود که شنیدن موسیقی سبب کاهش علائم منفی و پرخاشجویانه گردید. میانگین علائم منفی از جمله تعقیب کردن، حمله کردن، گاز گرفتن، پرخاشگری در گروه های کنترل و موسیقی به طور چشمگیری در مقایسه با گروه های منزوی و منزوی + موسیقی کاهش یافته بود ($P<0/0001$، نمودار ۱). جالب اینکه میانگین رفتار تعقیب کردن در گروه موسیقی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی دار یافته بود ($P<0/0001$، نمودار ۱). تفاوت معنی دار در دیگر رفتارهای پرخاشجویانه در گروه موسیقی نسبت به گروه کنترل دیده نشد. همچنین برخی رفتارهای پرخاشجویانه در گروه منزوی + موسیقی در مقایسه با گروه منزوی کاهش یافت. میانگین رفتار گاز گرفتن، پرخاشگری از

[1] Mozart's music
[2] Brain derived neurotrophic factor
[3] Nerve growth factor
[4] Neurogenesis

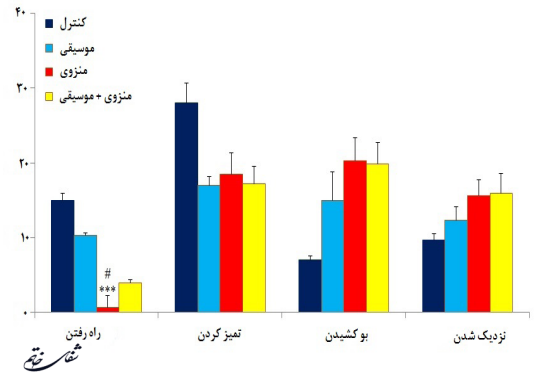
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.51]

بالا و حرکت سر تهدید کننده به طور معنی دار در گروه منزوی + موسیقی نسبت به گروه منزوی کاهش یافت ($P<۰/۰۵$، نمودار ۱).



نمودار ۱- مقایسه ی میانگین نمره ی رفتارهای پرخاشجویانه بین گروه های مورد آزمایش. همانطور که در نمودار نشان داده شده است میانگین علائم منفی از جمله تعقیب کردن، حمله کردن، گاز گرفتن، پرخاشگری در گروه های کنترل و موسیقی به طور چشمگیری در مقایسه با گروه های منزوی و منزوی + موسیقی کاهش یافته است. همچنین میانگین رفتار تعقیب کردن در گروه موسیقی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی دار یافته است. میانگین رفتار گاز گرفتن، پرخاشگری از بالا و حرکت سر تهدید کننده به طور معنی دار در گروه منزوی + موسیقی نسبت به گروه منزوی کاهش یافت. * مقایسه با گروه کنترل، # مقایسه با گروه موسیقی و X مقایسه با گروه منزوی می باشد. *** نشان دهنده ی $P<۰/۰۰۰۱$، ## نشان دهنده ی $P<۰/۰۰۱$ و X، # نشان دهنده ی $P<۰/۰۵$ می باشد.

بررسی رفتارهای مثبت و غیر پرخاشجویانه نشان داد که میانگین رفتار راه رفتن در گروه منزوی و منزوی + موسیقی در مقایسه با گروه های کنترل و موسیقی به طور معنی داری کاهش یافت ($P<۰/۰۰۰۱$). البته شایان ذکر است که این رفتار به طور معنی دار در گروه منزوی + موسیقی نسبت به گروه منزوی افزایش یافت ($P<۰/۰۰۰۱$). در مقایسه در رفتار های تمیز کردن، بو کشیدن و نزدیک شدن اختلاف معنی داری در بین گروه ها مشاهده نشد (نمودار ۲).



نمودار ۲- مقایسه میانگین نمره ی رفتارهای مثبت بین گروه های مورد آزمایش. همانطور که در نمودار نشان داده شده است، میانگین رفتار راه رفتن در گروه منزوی و منزوی + موسیقی در مقایسه با گروه های کنترل و موسیقی به طور معنی داری کاهش یافته است. البته شایان ذکر است که این رفتار به طور معنی دار در گروه منزوی + موسیقی نسبت به گروه منزوی افزایش یافته است. *** نشان دهنده ی $P<۰/۰۰۰۱$ و مقایسه با گروه کنترل است. # نشان دهنده ی $P<۰/۰۵$ و مقایسه با گروه موسیقی می باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

زندگی انفرادی بدون هیچ گونه تعامل و معاشرت با همزیستان که از زمان نوجوانی شروع و تا بزرگسالی ادامه یابد از معتبرترین روش های ایجاد بیماری اسکیزوفرنی در حیوانات می باشد. بدین منظور در این مطالعه موش های صحرایی نوجوان (۲۱ تا ۲۵ روزه) به مدت ۶ هفته متوالی در قفس های مجزا بطور انفرادی نگهداری شدند. مطالعات گذشته نیز گزارشاتی مبنی بر بروز رفتارهای غیر عادی، پرخاشگری و اضطراب را در این مدل آزمایشگاهی گزارش کرده اند (۱۴). در این مطالعه نیز رفتارهای پرخاشجویانه و غیر عادی در موش های گروه منزوی به خوبی القا شد. یافته های این مطالعه کاهش رفتارهای پرخاشجویانه را در گروه منزوی + موسیقی نسبت به گروه منزوی نشان داد که این مهم می تواند دال بر اثرات بهبود بخش موسیقی در کاهش علائم مثبت در این مدل حیوانی اسکیزوفرنی باشد.

در مطالعات پیشین به خوبی مشاهده شده که از جمله مکانیسم های دخیل در پاتوفیزیولوژی بیماری اسکیزوفرنی تغییرات ساختاری گیرنده های عصبی و تغییر در تعادل بین سیستم دوپامینرژیک و گابائرژیک می باشد (۱۵). نارسایی و کاهش تراکم نورون های گابائرژیک و نارسایی گیرنده های آن در بسیاری از نواحی مغز این بیماران مشاهده شده است (۱۷، ۱۶). از طرف دیگر افزایش میزان ترشح دوپامین و افزایش تراکم گیرنده های آن در نواحی تحت قشری از مهمترین تغییرات به دنبال بیماری اسکیزوفرنی می باشد (۱۸).

مطالعات متعددی بر این باورند که موسیقی یکی از قدرتمندترین محرک های بیرونی است که می تواند علاوه بر تغییرات عملکردی و هیجانی منجر به برخی تغییرات ساختاری در مغز گردد (۵). گزارشات پیشین حاکی از آنند که میزان ترشح برخی نوروترانسمیترها از جمله دوپامین، گلوتامات و گابا به دنبال گوش دادن به موسیقی دستخوش تغییرات می گردند. به طور مثال، در اوج هیجانات ناشی از گوش دادن به موسیقی، میزان ترشح دوپامین در جسم مخطط[5] افزایش می یابد. همچنین گوش دادن به موسیقی می تواند بیان برخی گیرنده های گلوتاماتی از جمله گیرنده GluR2[6] (زیر واحد های گیرنده AMPA) را در کورتکس شنوایی و سینگولیت تعدیل نماید. بیشتر مناطق مغزی که به دنبال گوش دادن به موسیقی دچار تحول می شوند با احساسات و هیجانات در ارتباطند مانند قشر پره فرونتال، هیپوکمپ، آمیگدال و قشر سینگولیت (۱۹). به نظر می رسد اثرات ضد پرخاشگری مشاهده شده در این مطالعه به دنبال اثرات تعدیل کننده موسیقی در مدار کورتکس پره فرونتال-مزولیمبیک در مدل حیوانی اسکیزوفرنی باشد. از این یافته ممکن است این گونه استنباط گردد که موسیقی توانسته است اثرات پاتولوژیک ناشی از انزوای اجتماعی را به طور مطلوبی بهبود بخشد. البته برای روشن شدن و درک بهتر مکانیسم های دخیل در این روند بررسی های دقیق تر ضروری به نظر می رسد.

[5] Striatal System
[6] Glutamate Receptor 2

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.51]

منابع

1. van Os J, Rutten BP, Poulton R. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. Schizophr Bull. 2008; 34(6): 1066-82.

2. Patkar AA, Gopalakrishnan R, Lundy A, Leone FT, Certa KM, Weinstein SP. Relationship between tobacco smoking and positive and negative symptoms in schizophrenia. J Nerv Ment Dis. 2002; 190(9): 604-10.

3. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med. 2005; 353(12): 1209-23.

4. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. Schizophr Res. 1999; 35(1): 51-68.

5. Sacks O. The power of music. Brain. 2006; 129(10): 2528-32.

6. Baumgartner T, Lutz K, Schmidt CF, Jäncke L. The emotional power of music: how music enhances the feeling of affective pictures. Brain res. 2006; 1075(1): 151-64.

7. Lahiri N, Duncan JS. The Mozart effect: encore. Epilepsy Behav. 2007; 11(1): 152-3.

8. Dastgheib SS, Layegh P, Sadeghi R, Foroughipur M, Shoeibi A, Gorji A. The Effects of Mozart's Music on Interictal Activity in Epileptic Patients: Systematic Review and Meta-analysis of the Literature. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014; 14(1): 1-11.

9. Newman J, Rosenbach JH, Burns KL, Latimer BC, Matocha HR, Vogt ER. An Experimental Test of "the Mozart Effect": Does Listening to His Music Improve Spatial Ability? Percept Mot Skills. 1995; 81(3f): 1379-87.

10. McKelvie P, Low J. Listening to Mozart does not improve children›s spatial ability: Final curtains for the Mozart effect. Brit J Dev Psychol. 2002; 20(2): 241-58.

11. Chikahisa S, Sei H, Morishima M, Sano A, Kitaoka K, Nakaya Y, et al. Exposure to music in the perinatal period enhances learning performance and alters BDNF/TrkB signaling in mice as adults. Behav brain res. 2006; 169(2): 312-9.

12. Fukui H, Toyoshima K. Music facilitate the neurogenesis, regeneration and repair of neurons. Med Hypotheses. 2008; 71(5): 765-9.

13. File SE. The use of social interaction as a method for detecting anxiolytic activity of chlordiazepoxide-like drugs. Journal of neuroscience methods. 1980; 2(3): 219-38.

14. Ellenbroek B. Schizophrenia: Animal Models. ENC Psychopharmacol. 2010: 1181-6.

15. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia A critical review of the data and their interpretation. Brain. 1999; 122(4): 593-624.

16. Costa E, Davis J, Dong E, Grayson DR, Guidotti A, Tremolizzo L, et al. A GABAergic cortical deficit dominates schizophrenia pathophysiology. Crit Rev Neurobiol. 2004; 16(1&2).

17. Nakazawa K, Zsiros V, Jiang Z, Nakao K, Kolata S, Zhang S, et al. GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. Neuropharmacology. 2012; 62(3): 1574-83.

18. Moore H, West AR, Grace AA. The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. Biol Psychiatry. 1999; 46(1): 40-55.

19. Salimpoor VN, Benovoy M, Larcher K, Dagher A, Zatorre RJ. Anatomically distinct dopamine release during anticipation and experience of peak emotion to music. Nat Neurosci. 2011; 14(2): 257-62.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.1.51]