



ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

تحریک فوق عادی گیرنده های دوپامین D1 در کورتکس پرفرونتال جوندگان

باعث نقص عملکرد حافظه کاری فضایی می شود.

چکیده

هرچند تحقیق قبلی تاکیدی بر اثرات دوپامین یا DA بر عملکردهای کورتکس پرفرونتال یا PFC داشته است، مطالعات اخیر روی حیواناتی که در معرض استرس خفیف بوده اند نشان می دهد که تحریک بیش از حد گیرنده DA ممکن است برای عملکردهای حافظه در حال کار فضایی PFC مضر باشد. بویژه، این مطالعات حاکی از آنست که تحریک فوق عادی گیرنده های DA در PFC ممکن است در عملکردهای مضر DA در PFC نقش داشته باشد. مطالعه کنونی مستقیماً این فرضیه را با بررسی اثرات ترکیب یک آگونیست گیرنده کامل D1 یعنی SKF81297 با PFC موشهایی که یک کار حافظه در حال کار فضایی یعنی جایگشت تاخیری را انجام می دادند، به آزمون گذاشت. SKF81297 تولید یک نقص وابسته به دوز در عملکرد جایگشت تاخیری را نمود. این نقص با پیش تیمار آنتاگونیست گیرنده D1 یعنی SCH 23390 همراه با عملکردهای دارویی در گیرنده های D1 معکوس سازی گردید. SCH 23390 به تنهایی اثری بر عملکرد نداشت هرچند دوزهای نسبتاً بالاتر عملکرد را دچار نقص کرد. یک رابطه معنی داری میان جایگاه تزریق و کارایی دارو وجود داشت. حیوانات با حلقه قدامی برای PFC با تزریق SKF 81297 معیوب نگردیدند. رویهمرفته این نتایج نشان می دهد که تحریک گیرنده D1 فوق عادی در PFC برای نقص عملکرد حافظه در حال کار PFC کافی است. این داده های شناختی هماهنگ با مطالعات اخیر الکتروفیزیولوژیکی مکانیسم های گیرنده D1 است که بر PFC اثر دارد. تحریک افزایش یافته گیرنده D1 طی استرس ممکن است برای قطع ارتباط PFC جهت امکان به تنظیم رفتاری ساختارهای کورتکس و زیرکورتکس خلفی عمل کند اما ممکن است در نفوذپذیری PFC در بسیاری اختلالات عصبی روانشناختی هم نقش داشته باشد.

کلیدواژه ها: دوپامین، گیرنده D1، کورتکس پیشانی، حافظه در حال کار، استرس، شیزوفرنی

مقدمه

برای سالیان تایید شده است که دوپامین DA یک اثر مفید قدرتمند بر عملکردهای حافظه در حال کار فضایی کورتکس پرفرونتال یا PFC در میمونها و موشها دارد. مطالعات بعدی اهمیت مکانیسم های گیرنده DA D1 را در این پاسخ شناسایی نمود. تزریق انتاگونیست های گیرنده D1 یعنی SCH 23390 یا SCH 39166 به PFC میمونها یا موشها یک نقص مرتبط تاخیری را در عملکرد حافظه در حال کار فضایی ایجاد کرد که به موجب آن تزریقات قابل مقایسه انتاگونیست های گیرنده D2 DA بدون اثر باقی ماندند. یک الگوی مشابه پاسخ بعد از تجویز سیستمیک انتاگونیست گیرنده D1 یعنی SCH 23390 در میمونهای بالغ جوان مشاهده گردید که نشان می دهد نقص بعد از تزریقات داخل کورتکسی به سادگی نتیجه عملکردهای بیهوشی موضعی نبوده بلکه بیشتر عملکرد دارو در گیرنده های D1 بوده است. اهمیت مکانیسم های گیرنده D1 با مطالعات الکتروفیزیولوژیکی سلولهای هرمی PFC در میمونها و موشها اثبات شده است. این تحقیق پایه یک اثر اصلی بر تئوریهای اختلال عملکرد PFC در شیزوفرنی و سایر اختلالاتی دارد که ممکن است در انتقال DA تغییر یافته دخالت داشته باشد.

هرچند متون تحقیقاتی درباره تاثیر مفید مکانیسم های گیرنده D1 در PFC وجود دارد، مطالعات تازه تر حاکی از یک رابطه معکوس U است که به موجب آن تحریک بیش از اندازه و نیز ناکافی گیرنده DA D1 عملکرد شناختی PFC را معیوب می کند. مطالعات بیوشیمیایی در جوندگان نشان داده است که استرس زهای خفیف به طور ترجیحی برگشت DA را در PFC در مقایسه با سایر حوزه های ترمینال DA افزایش می دهد. تماس استرس خفیف در میمونها یا موشها باعث نقص حافظه در حال کار می شود که می تواند توسط موادی مسدودسازی شود که از افزایش برگشت DA در جوندگان جلوگیری می کنند یا گیرنده های DA را بلوکه می کنند (یعنی هالوپریدول، SCH 23390 یا کلوزاپین). نقص شناختی در جوندگان با برگشت افزایش یافته DA در PFC همبستگی داشته که با یک مکانیسم هپروپامینرژیکي هماهنگ است. کارایی انتاگونیست گیرنده D1 انتخابی SCH 23390 در این پارادیگم حاکی از آنست که تحریک گیرنده DA D1 بیش از حد ممکن است زیربنای نقص های PFC القایی توسط استرس باشد. هماهنگ با این فرضیه، تجویز سیستمیک انتاگونیست های گیرنده D1 (دی هیدرکسیدین، SKF 81297، و A 77636) یا میمونهای پیر تولید منحنی های دوز-پاسخ U شکل معکوس را می کند که دوزهای بالاتر، عملکرد پاسخ تاخیری را از طریق یک مکانیسم گیرنده D1 معیوب می سازد.

هرچند این مطالعات حاکی از آنست که تحریک گیرنده DA D1 بیش از حد باعث نقص عملکرد شناختی PFC می شود، نتایج قاطع نیست. برای مثال مطالعات انتاگونیزست های D1 در میمونها از تجویز سیستمیک استفاده کرده بوده اند و با این حساب نتیجه گیری ها راجع به عملکردها در PFC استنباط نگردید. استرس اثرات گسترده ای در سیستم عصبی داشته است و حتی درون PFC رهایی بسیاری نوروترانسمیترها را (برای مثال نوراپی نفرین) علاوه بر DA تغییر می دهد. با این حساب مشخص نیست که آیا تحریک افزایش یافته گیرنده DA در PFC برای تولید نقص های شناختی PFC کافی است یا خیر. بویژه نقش مکانیسم های گیرنده D1 تحت حمایت در مطالعه تازه ای واقع نگردید که از انتاگونیزست گیرنده NMDA غیررقابتی کتامین برای افزایش رهایی DA در PFC در موشها استفاده کرده بود. کتامین نقص های تغییر تاخیری را القا کرد که توسط D2 معکوس سازی گردید اما نه توسط D1 که انتاگونیزست های گیرنده بوده اند.

مطالعه حاضر مستقیماً این فرضیه را مورد ازمون قرار داد که تحریک گیرنده فوق عادی D1 در PFC برای نقص عملکردهای حافظه در حال کار فضایی PFC کافی است. این آزمایشات از SKF 81297 استفاده کرد که یک انتاگونیزست گیرنده کامل D1 بوده است (فعالیت قابل مقایسه با خود DA). موشها درباره کار تغییر تاخیری مورد ازمون قرار گرفتند، یعنی تست حافظه در حال کار فضایی که با PFC در جوندگان بیشترین رابطه را دارد. آزمایش شماره 1 اثرات تزریقات داخل PFC ی SKF 81297 را روی عملکرد تغییر تاخیری بررسی نمود. در آزمایش 2، نقش مکانیسم های گیرنده D1 با مسدودسازی پاسخ SKF81297 با انتاگونیزست گیرنده D1 یعنی SCH 23390 مورد تایید قرار گرفت. بالاخره کارایی پاسخ SKF 81297 مرتبط با موضع گیری اناتومیکی کانولا و به فواصل تاخیری استفاده شده طی تست تغییر تاخیری مرتبط بوده است.

مواد و روشها

افراد مورد مطالعه. موشهای نر از نژاد Sprague Dawley CAMM (تعداد 6 موش در هر آزمایش) به وزن 240-280 gm جفت سازی و در قفس های چارچوب فیلتری قرار گرفتند. موشها در یک چرخه نوری 12 ساعته قرار می گرفتند و آزمایشات طی فاز نوری انجام می شد. حیوانات با رژیم غذایی غذای موش Purina اتوکلاو سازی شده (به مقدار 17 گرم در روز برای هر موش) فوراً بعد از تست رفتاری تغذیه می شدند. آب به دلخواه در دسترس بود. موشها هر هفته وزن شده و وزن ها در حدود تقریباً 400 تا 450 گرم باقی می ماندند.

جایزه ها به شکل غذا طی تست های شناختی تراشه های شکلات مینیاتوری به شدت خوشمزه بود، با این حساب نیاز به تنظیم رژیم غذایی را به حداقل می رساند. موشها توسط یک آزمایش کننده منفرد کار می شدند که آنها را قبل از تست رفتاری به شدت دستمالی می کرد. آزمایش کننده نسبت به شرایط تیمار دارویی کور بود.

تغییر تاخیری. کار تغییر تاخیری برای مقایسه مطالعات قبلی (1) تخلیه PFC DA و (2) استرس انتخاب گردید که مشابه از همین پارادیگم استفاده کرده بودند. کار تغییر تاخیری از یک تعداد پروسه های مرتبط با عملکرد PFC استفاده کرده است: (1) حافظه در حال کار فضایی، (2) پردازش فضایی خودمحور، و (3) مهار تداخل پیش حفاظتی و پاسخ های حرکتی نامناسب و با این حساب کار خوبی برای حذف عملکرد تغییر یافته PFC می باشد.

روشهای تست شناختی مشابه با مال آنهاپی است که قبلا در این آزمایشگاه توسط **Murphy & Arnsten** برای بررسی اثرات استرس روی حافظه در حال کار فضایی در موشها بوجود آمده بود. موشها در آغاز داخل یک ماز T شکل به ابعاد 90 در 65 سانتی متر برای 5 روز اسکان داده شدند تا زمانی که به سهولت تراشه های شکلات را که درون چاهک های غذایی در انتهای هر بازو قرار داده شده بود، بخورند. بعد از اسکان، موشها تحت آموزش کار تغییر تاخیری قرار گرفتند. در اولین آزمایش، حیوانات برای ورود به هر بازو جایزه داده می شدند. بعد از آن، برای یک تعداد کل 10 آزمون در هر جلسه موشها تنها در صورتی جایزه داده می شدند که وارد بازوی مازی می گردیدند که قبلا انتخاب نشده بود. بین آزمونها، نقطه انتخاب با الکل برای حذف هرگونه نشانه های بویایی خیس می شد. تاخیر میان آزمون ها صفر ثانیه طی اولین آموزش بود. بعد از تقریبا پنج جلسه آموزش، حیوانات تحت عمل جراحی برای کاشت کانول هدایت کننده درج شده که به سمت PFC جهت گیری شده بود، قرار گرفتند. تست روی کار تغییر تاخیری تنها بعد از اینکه کاشت کاملا شفا یافت یعنی 2 هفته بعد از جراحی کما فی سابق صورت گرفت. برای هر حیوان، تاخیرات برای تولید سطوح عملکرد ثابت شده در تقریبا 80 درصد تصحیح تنظیم گردید. تاخیرات به طور متوسط 12.2 ± 3.1 ثانیه بود با طیف 5 الی 30 ثانیه. این میزان پایه عملکرد به شناسایی یا بهبود یا نقص با تجویز دارو امکان داد.

پاسخ به SKF 81297 باز با تحلیل الگوی اشتباهات در کار تغییر تاخیری مشخصه سازی گردید. یک الگوی تکراری پاسخ هماهنگ با اختلال عملکرد PFC است. پاسخ دهی تکراری با استفاده از دو روش ارزیابی گردید: (1) اختلاف مطلق میان پاسخ های بازوهای چپ و راست و (2) بزرگترین تعداد ورودهای متوالی به یک بازوی منفرد.

مرتب‌های دویدن برای شناسایی تغییرات در عملکرد حرکتی اندازه‌گیری گردید و موشها برای هر گونه تغییرات ناخالص در رفتار مشاهده می‌گردیدند.

درجه بندی رفتاری. توجه خاصی به رفتارهای مرتبط با نگرانی معطوف گردید (برای مثال سیخ شدن موها، بی حرکت ماندن، ادرار و مدفوع کردن) که قبلاً بعد از استرس داروشناختی مشاهده گردیده بود. موشها طبق یک مقیاس چهارامتیازی درجه بندی گردیدند که به موجب آن 0 یعنی رفتار عادی و 1 یعنی شواهد جزئی از رفتارهای مرتبط با نگرانی و 2 یعنی شواهد متوسط و 3 یعنی شواهد شدید از رفتارهای مرتبط با نگرانی است.

کاشت کانول. بعد از آموزش درباره کار تغییر تاخیری، موشها تحت کاشت استروتاکسی کانول هدایت مزمن قرار گرفتند. جراحی تحت بیهوشی با اکوئیتزین (ماده فنتوباربیتال به اضافه هیدرات کلورال به میزان 4.32mg/kg) با استفاده از روشهای اسپتیک صورت گرفت. کانول هدایتی شامل یک فولادضدزنگ 23 ga به اندازه 9 mm بود که مستقیماً به صورت خلفی به PFC میانی فرورفته بود (PFC پرلیمبیک یا PL، مختصات استروتاکسی: قدامی خلفی برابر با $+3.2\text{ mm}$ ، میانی جانبی برابر با $\pm 0.75\text{ mm}$ ، خلفی بطنی برابر با -3.0 mm). کانول (محصولات پلاستیکی) به داخل جمجمه با استفاده از سیمان دندان که با پیچ‌های فولاد ضدزنگ استریل محکم سازی شده بود، متصل گردید. یک نیزه استریل در محل درهر کانول راهنما برای جلوگیری از انسداد پیچ گردید. نیزه‌ها مرتب برای حفظ گشودگی عوض می‌شدند.

مراقبت زیادی برای به حداقل رسانی درد و عفونت بعد از عمل برای کاهش استرس به حیوان اتخاذ گردید. موشها روزانه برای علائم ناراحتی یا عفونت نظارت گردیده و در آغاز با بوپرنکس (0.01 mg/kg) برای کاهش درد درمان گردیدند. موشها به طور منفرد طی دوره بعد از عمل جراحی اسکان داده شده و به خانه جفتی بعد از شفای کاشت برگردانده شدند.

عملیات تزریق. حیوانات در آغاز به یک پروتکل تزریق دروغین برای به حداقل رسانی هر گونه استرس مرتبط با عملیات سازگار گردیدند. موشها به آرامی لگام شدند حین اینکه نیزه‌ها برداشته می‌شد و با سوزنهای تزریق استریل 30 ga جایگزین می‌گردید که 1 mm زیر کانول هدایتی بسط می‌یافت. موشها تزریق دوطرفه SKF 81297 را در غلظت یا 0 (حامل)، 0.01 یا $0.1\text{ }\mu\text{g}$ در اب نمک استریل $0.5\text{ }\mu\text{g}$ دریافت کردند. تزریقات با

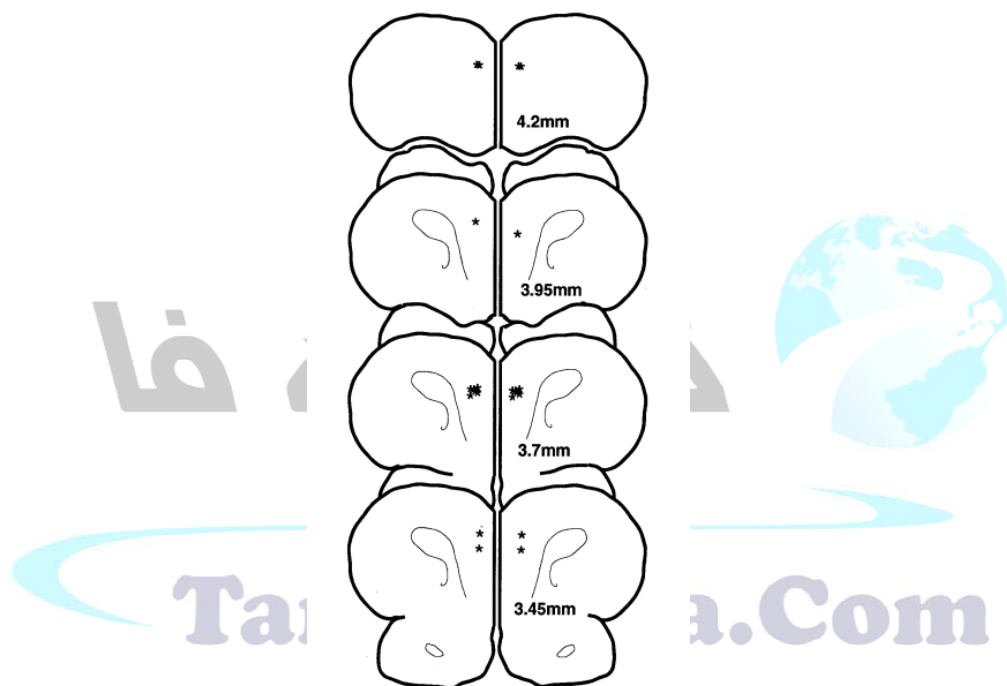
یک پمپ سرنگ دستگاه هاروارد که با میزان جریان $0.225 \mu\text{l}/\text{min}$ با استفاده از سرنگ های هامیلتون μl 25 برای یک زمان تزریق 2 دقیقه ای و 13 ثانیه ای تنظیم شده بود، صورت می گرفت. سوزنها در جای خود برای 2 دقیقه بعد از تکمیل تزریق باقی ماندند. نیزه ها دوباره به کانول برگردانده شدند و تست رفتاری فوراً بعد از عملیات تزریق آغاز گردید. هیدروبرومید SKF 81297 از شرکت Research Biochemicals خریداری گردید.

عملیات تزریق دارو. موشها در آزمایش 2 در آغاز به تزریقات داخل صفاقی اب نمک برای به حداقل رساندن استرس تزریقات سازگاری یافتند. قبل از مطالعه تزریق، به حیوانات SCH 23390 ($0.035, 0.03, \text{ and } 0.01 \text{ mg/kg}$) برای شناسایی بالاترین دوزی که نقص شناختی یا حرکتی را القا نمی کرد، تست گردیدند. دوز 0.035 mg/kg در مطالعات قبلی از این آزمایشگاه مورد استفاده قرار گرفت. این دوز یک نقص اندک اما معنی دار در عملکرد تغییر تاخیری ایجاد می کرد. طی روزهای تست، موشها تزریقات داخل صفاقی اب نمک استریل یا SCH 23390 ($0.01 \text{ or } 0.03 \text{ mg/kg}$) را یک ساعت قبل از تزریقات داخل PFC دریافت کردند. SCH 23390 در آب نمک استریل رقیق گردید و در یک غلظت معادل 0.01 mg/ml تزریق شد. SCH 23390 HCL از شرکت Research Biochemicals خریداری گردید.

بافت شناسی. پس از تکمیل آزمایش، موشها با آوردن باربیتورات کشته شدند. رنگ به داخل cannulae premortem در یک زیرمجموعه از حیوانات برای کمک به دید جایگاه cannulae تزریق گردید. مغز در فرمالین نگهداری شد، برش زده شد و برای تایید بافت شناسی جایگاه کانول آنالیز گردید. تنها موشهایی با کانول صحیح قرارداده شده در تحلیل داده ها بکار رفتند.

تحلیل داده ها. به دلیل مقایسات درون فردی، داده ها با طراحی های سنجش های تکراری آنالیز گردید. در آزمایش 1، اثرات افزایش دوز SKF 81297 با استفاده از ANOVA ی یک طرفه با سنجش تکراری (1-ANOVA-R) با مقایسات برنامه ریزی شده (تست اثرات: Systat) ارزیابی گردید. در آزمایش 2، اثرات پیش تیمار SCH 23390 روی پاسخ SKF 81297 با استفاده از آنالیز تکراری دوطرفه (2-ANOVA-R) با مقایسات برنامه ریزی شده (تست اثرات: Systat) ارزیابی گردید. مقایسات جفتی با استفاده از t test جفتی یا

T-dependent ارزیابی گردید. تست های غیرپارامتری برای ارزیابی های درجه بندی های رفتاری استفاده شد. یک آنالیز ویلکوکسون غیرپارامتری جفتی برای مقایسه اثرات اب نمک در مقابل SKF 81297 روی درجه بندی رفتاری بکار رفت در صورتیکه یک تست همبستگی اسپیرمن برای بررسی روابط احتمالی میان نقص شناختی و درجه بندی رفتاری استفاده شد. تست پیرسون برای بررسی همبستگی میان کارایی دارویی و یا جایگذاری کانول یا فاصله تاخیری استفاده شد. تحلیل‌های آماری روی کامپیوتر شخصی مک اینتاش با استفاده از نرم افزار آماری Systat اجرا گردید.



تصویر 1- مکان نوک های بطنی (ستاره ها) کانولای هدایت کننده در مغز موش بکار رفته در این مطالعه.

بخش ها میلیمتر های قدامی نسبت به جمجمه را نشان می دهد.

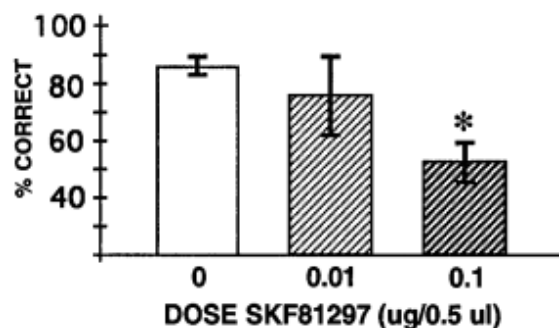
نتایج

تصویر 1 موضع نوک های کانولا را بلافاصله بعد از قسمت خلفی PFC موش (ناحیه PL) را نشان می دهد. کلیه حیوانات درون ناحیه مناسبی از PFC به استثنای دو حیوان (یکی از آزمایش 1 و دیگری از آزمایش 2) داشته اند و کانولا 1 میلیمتر قدامی نسبت به ناحیه هدف در $+4.2\text{mm}$ قرار داشته است. داده ها از این دو حیوان از آنالیز حذف گردید بنابراین تعداد حیوانات برای آزمایش 1 و 2 به 5 عدد کاهش یافت. اما این دو حیوان در همبستگی

نهایی میان کارایی دارو و قرارگیری کانول (همبستگی موقعیت کانول یا فاصله تاخیری با کارایی دارویی زیر) قرار داده شدند.

ازمایش 1: اثرات تزریقات داخل PFC ی SKF 81297 روی عملکرد تغییر تاخیری

در این آزمایش مقدار 0.5 μl اب نمک یا مقدار 0.01 or 0.1 μg SKF81297 به داخل PFC به ترتیب متعادل سازی تزریق گردید.



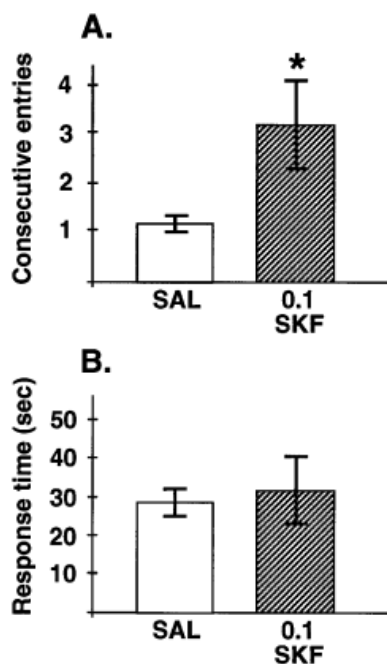
تصویر 2- اثرات تزریقات دوطرفه داخل PFC ی اگونیست کامل D1 DA ی SKF 81297 روی صحت عملکرد کار تغییر تاخیری. نتایج نشان دهنده میانگین درصد صحت $(0, 0.01, \text{ and } 0.1 \mu\text{g}/0.5 \mu\text{l})$ می باشد. تعداد 5 موش در آزمایش 1 است. * به طور معنی داری متفاوت از عملکرد تزریق اب نمک ($0 \mu\text{g}$) است. تزریقات اب نمک هیچ اثر معنی داری روی عملکرد درمقایسه با عملکرد پایه بدون تزریقات نداشت. تزریق SKF81297 به داخل PFC ایجاد یک کاهش مرتبط با دوز در $(T_{dep} = 2.24; df = 4; p = 0.09)$ عملکرد تغییر تاخیری می نماید (ANOVA-R): اثر معنی دار دوز SKF81297 برابر با $[F_{(2,8)} = 4.93; p = 0.04]$ می باشد. تست های اثر نشان داد که تزریق مقدار $0.1 \mu\text{g}$ $[F_{(1,4)} = 13.44; p = 0.02]$ اما نه $0.01 \mu\text{g}$ $[F_{(1,4)} = 0.63; p = 0.47]$ به طور معنی داری عملکرد را در مقایسه با تزریق اب نمک معیوب می کند. (تصویر 2). نقص عملکرد القایی توسط SKF 81297 موقتی بود. عملکرد به سطوح نرمال پاسخ گویی با جلسه تست بعدی برگشت و میانگین صحت 87.5% برای چهار حیوان روز بعد از تزریق مقدار $0.1 \mu\text{g}$ از SKF81297 تست گردید (به طور معنی داری متفاوت از عملکرد پایه نبود. $(T_{dep} = 1.21; df = 3; p = 0.31)$).

داده های SKF 81297 باز برای تغییرات کیفی در پاسخ آنالیز گردید. آنالیز خطاها بد از تزریق مقدار $0.1 \mu\text{g}$ از SKF81297 یک الگوی تکراری پاسخ را نشان داد (تصویر 3A). با این حساب SKF81297 به طور معنی داری تفاوت مطلق میان پاسخ های بازوی چپ و راست (اب نمک 1.6 ± 0.8 ، SKF مقدار 3.6 ± 0.8 ، $T_{dep} = 3.16; df = 4; p = 0.034$) و بزرگترین تعداد ورودهای متوالی به یک بازوی منفرد (اب نمک 1.2 ± 0.22 ، SKF مقدار 3.2 ± 0.89 ، $T_{dep} = 2.83; df = 4; p = 0.047$)، در تصویر 3A) را افزایش داد. مرتبه های پاسخ (دویدن) تحت تاثیر تزریق مقدار $0.1 \mu\text{g}$ از SKF81297 نبود. همانگونه که در تصویر 3B مشاهده می شود، هیچ تفاوت معنی داری میان مرتبه های پاسخ وجود نداشت زمانی که به حیوانات اب نمک در مقابل مقدار $0.1 \mu\text{g}$ از SKF81297 تزریق گردید ($T_{dep} = 0.45; df = 4; p = 0.68$). با این حساب عملکرد حرکتی ناخالص به نظر تحت تاثیر درمان دارویی نیست. نیز هیچ تغییرات معنی داری در درجه بندی های رفتاری مرتبط با نگرانی بعد از تزریق مقدار $0.1 \mu\text{g}$ از SKF81297 به PFC وجود ندارد (اب نمک نمره میانه صفر، همه نمرات صفر، نمره میانه SKF 81297 صفر (طیف از صفر تا 2)، ویکوکسون $p=0.18$). تغییرات در اثر دارو در درجه بندی های رفتاری با تغییرات در عملکرد روی کار تغییر تاخیری همبستگی نداشت ($Spearman = 0.574; p > 0.1$). با این حساب نقص در عملکرد تغییر تاخیری به طور مستقل از تغییرات ناخالص در هر گونه از این اندازه گیری ها برای دوز مقدار $0.1 \mu\text{g}$ وجود نداشت (کلیه مقادیر $p > 0.14$).

ازمایش 2: معکوس سازی پاسخ SKF 81297 با انتاگونست گیرنده D1

نقش گیرنده های D1 DA در پاسخ به مقدار $0.1 \mu\text{g}$ از SKF81297 در گروه دوم از حیوانات با چالش برانگیزی SKF81297 با پیش تیمار انتاگونست گیرنده D1 تست گردید. این حیوانات چهار تیمار دارویی را به ترتیب موازنه دریافت کردند (1) تزریق سیستمیک اب نمک به اضافه اب نمک داخل PFC (2) تزریق اب نمک سیستمیک به اضافه تزریق داخل PFC از مقدار $0.1 \mu\text{g}$ از SKF81297 (3) تزریق SCH 23390 سیستمیک به اضافه تزریق اب نمک داخل PFC (یا 4) تزریق SCH 23390 سیستمیک به اضافه تزریق داخل PFC از مقدار $0.1 \mu\text{g}$ از SKF81297. یک دوز از SCH 23390 (0.03 mg/kg) انتخاب گردید که هیچ اثری بر عملکرد تغییر

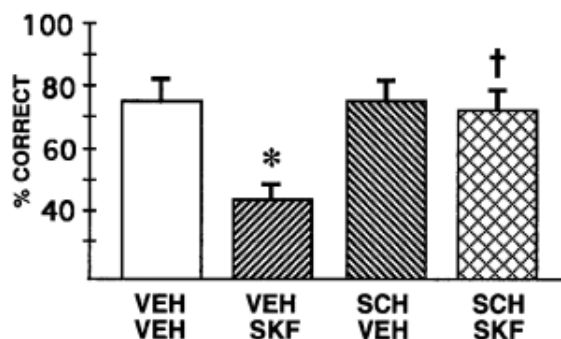
تاخیری در آزمایشات پایلوت نداشت. اما دو حیوان نقایص حرکتی را با این دوز به تنهایی نشان دادند. در این حیوانات دوز به مقدار 0.01 mg/kg پایین آورده شد.



تصویر 3- مشخصات بیشتر پاسخ $\text{SKF 81297 (0.1 } \mu\text{g)}$ ، اثرات تزریق داخل PFC دوطرفه ی انتاگونیست کامل D1 DA یعنی $\text{SKF 81297 (0.1 } \mu\text{g)}$ در مقابل اب نمک طبق یک سنجش از پاسخ گویی مکرر: بیشترین تعداد ورودهای متوالی به یک بازوی منفرد طی عملکرد تغییر تاخیری. نتایج نمایانگر میانگین تعداد ورودها $\text{SEM} =$ می باشد. تعداد موشها 5 عدد است. SKF 81297 به طور معنی داری سنجش های پاسخ گویی تکراری را از جمله تفاوت مطلق میان ورودها به بازوی چپ در مقابل بازوی راست را افزایش داد (نتایج). *به طور معنی داری متفاوت از تزریقات اب نمک. B، اثرات تزریقات داخل PFC دوطرفه آگونیست کامل D1 DA ی $\text{SKF 81297 (0.1 } \mu\text{g)}$ در مقابل اب نمک روی مرتبه های پاسخ طی عملکرد تغییر تاخیری. نتایج نمایانگر میانگین زمان پاسخ $\text{SEM} =$ (sec) می باشد. تعداد موشها 5 عدد است.

داده های این آزمایش را می توان در تصویر 4 دید. باز عملکرد بعد از تزریق اب نمک از عملکرد پایه بدون تزریقات متفاوت نیست ($T_{dep} = 0.3; df = 4; p = 0.78$). تست 2-ANOVA-R یک اثر معنی دار تزریق SKF 81297 را نشان داد ($F_{(1,4)} = 12.86; p = 0.023$)، یک اثر معنی دار تزریق SCH 23390 ($F_{(1,4)} = 9.17; p = 0.039$) و یک تعامل معنی دار میان تزریق این دو ماده ($F_{(1,4)} = 26.00; p = 0.007$) را نشان داد. همانند آزمایش 1،

مقایسات برنامه ریزی شده (تست اثر، نرم افزار Systat) آشکار کرد که تزریق مقدار $0.1 \mu\text{g}$ از SKF81297 به طور معنی دار عملکرد را در مقایسه با تزریق اب نمک هنگامی که حیوانات با اب نمک پیش تیمار شده بودند، معیوب نمود [VEH VEH vs VEH SKF: $F_{(1,4)} = 18.00$; $p = 0.013$]. پیش تیمار با SCH23390 به طور معنی داری پاسخ به تزریقات SKF81297 را بلوکه نمود. [VEH SKF vs SCH SKF: $F_{(1,4)} = 23.06$; $p = 0.009$].



تصویر 4- اثرات پیش تیمار SCH 23390 روی نقایص شناختی القایی توسط تزریقات داخل PFC دوطرفه ماده تزریق SKF 81297 در آزمایش 2. نتایج نمایانگر میانگین درصد صحت \pm SEM می باشد. تعداد موشها 5. VEH VEH، هر دو تجویز داخل PFC و سیستمیک حامل اب نمک، VEH SKF تجویز سیستمیک حامل اب نمک و تزریق داخل PFC مقدار $0.1 \mu\text{g}$ از SKF 81297 می باشد. SCH VEH تجویز سیستمیک SCH 23390 و تزریق داخل PFC از حامل اب نمک می باشد. و SCH SKF تجویز سیستمیک SCH 23390 و تزریق PFC مقدار $0.1 \mu\text{g}$ از SKF 81297 می باشد. *تفاوت معنی دار از عملکرد VEH VEH. †تفاوت معنی دار از عملکرد VEH SKF.

جدول 1- آنالیز کیفی اثرات SCH 23390(SCH) روی پاسخ SKF 81297(SKF)

	VEH + VEH	VEH + SKF	SCH + VEH	SCH + SKF
ورودهای متوالی	2.0 ± 0.3	$3.8 \pm 0.7^*$	2.0 ± 0.0	2.2 ± 0.2
تفاوت مطلق در بازوها	0.8 ± 0.5	$3.6 \pm 0.6^*$	1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.5
زمان دویدن (ثانیه)	48.6 ± 25.9	51.2 ± 15.3	139.0 ± 60.9	136.4 ± 79.5

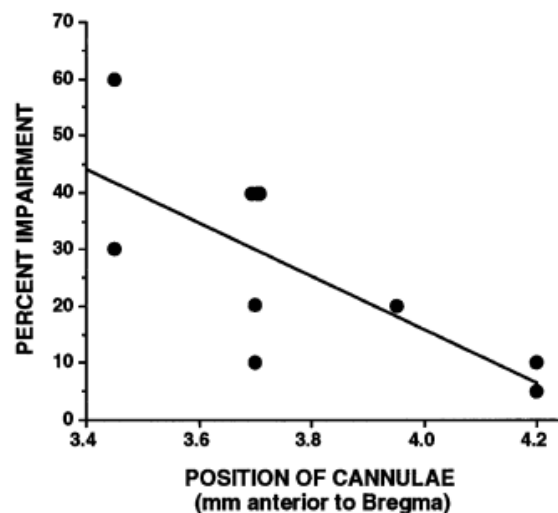
VEH = اب نمک، میانگین \pm SEM، تعداد 5 نفر.

*تفاوت معنی دار از VEH+VEH

پیش تیمار SCH 23390 به تنهایی هیچ اثری در حیوانات با تزریق اب نمک نداشته است [VEH VEH vs SCH VEH: $F_{(1,4)} = 0.29$; $p = 0.62$]. این یافته ها هماهنگ با SKF 81297 است که باعث نقص

عملکرد تغییر تاخیری از طریق عملکردها در گیرنده های D1 DA شده است. همانگونه که در آزمایش 1 دیده شده است، نقص در عملکرد در اثر SKF 81297 موقت بوده است. عملکرد به سطوح نرمال پاسخ دهی با جلسه تست بعدی رسیده است. و میانگین صحت 75 درصد برای چهار حیوان تست شده روز بعد از تزریق مقدار $0.1 \mu\text{g}$ از SKF 81297 (که به طور معنی داری متفاوت از عملکرد پایه نیست، $T_{dep} = 0.52; df = 3; p = 0.64$) بوده است.

یک آنالیز کیفی پاسخ SKF 81297 یافته های مشاهده شده در آزمایش 1 را تکرار کرد. همانند جدول 1، SKF 81297 یک الگوی تکراری پاسخ دهی را طبق اندازه گیری یا توسط بزرگترین تعداد ورودهای متوالی به یک بازوی منفرد یا با تفاوت مطلق در پاسخ دهی به بازوی چپ در مقابل بازوی راست القا کرد. این اثرات تکراری با پیش تیمار SCH 23390 بهتر گردید. با این حساب یک 2-ANOVA-R از داده های ورود متوالی یک اثر معنی دار تزریق SKF 81297 $[F_{(1,4)} = 12.74; p = 0.023]$ ، هیچ اثر معنی داری از تزریق SCH 23390 $[F_{(1,4)} = 2.31; p = 0.2]$ و یک تعامل معنی دار میان تیمار SKF 81297 و SCH 23390 $[F_{(1,4)} = 10.00; p = 0.03]$ را نشان داد. نتایج مشابه با تفاوت مطلق در پاسخ ها به بازوی چپ در مقابل راست مشاهده گردید که در آن یک اثر معنی دار تزریق SKF 81297 وجود داشت $[F_{(1,4)} = 8.34; p = 0.045]$ ، هیچ اثر معنی داری از تزریق SCH 23390 $[F_{(1,4)} = 2.11; p = 0.22]$ و یک تعامل معنی دار میان SKF 81297 و تیمار SCH 23390 وجود داشت $[F_{(1,4)} = 8.34; p = 0.045]$.



تصویر 5- همبستگی میان مکان کانول (میلیمتر قدامی نسبت به جمجمه) و کارایی پاسخ SKF 81297 (درصد عیب نسبت به تزریق اب نمک). داده ها شامل حیوانات آزمایش 1 و 2 با کانول به اندازه 4.2mm قدامی نسبت به جمجمه است.

هیچ اثر معنی داری از هر دو درمان دارویی روی زمان دویدن وجود نداشت. هیچ اثر معنی داری از تزریق SKF 81297، $[F_{(1,4)} = 0; p = 1.0]$ و هیچ اثر معنی داری از تزریق SCH 23390 $[F_{(1,4)} = 2.6; p = 0.18]$ و هیچ تعامل معنی داری میان تیمار SKF 81297 و SCH 23390 $[F_{(1,4)} = 0.01; p = 0.92]$ وجود نداشت. برخی حیوانات هیچ افزایشی را در زمان پاسخ با تیمار SCH 23390 که قبلش یا تزریق اب نمک یا با تزریق SKF 81297 وجود داشت نشان ندادند اما تنوع زیادی در پاسخ اثرات معنی داری را بدست نداد.

همبستگی موضع کانول یا فاصله تاخیری با کارایی دارو

رابطه میان کارایی دارو و موضع کانول توسط همبستگی درصد تغییر در عملکرد ایجاد شده توسط مقدار $0.1 \mu\text{g}$ از SKF 81297 با موضع تخمین زده شده کانول هدایتی بنا به تصویر 1 بررسی گردید. این آنالیز از داده های موش های هر دو آزمایش 1 و 2 از جمله دو حیوانی که کانول آنها خیلی قدامی در 4.2mm جایگذاری شده بود، استفاده کرد. یک همبستگی معنی داری میان مکان کانولا و کارایی دارو وجود داشت $(\text{Pearson } r = 0.735; p < 0.02; \text{Fig. 5})$. با این حساب با یک فاصله فزاینده از مکان مورد هدف، تزریقات SKF81297 کارایی کمتری می یافت. دو موش با کانول 4.2mm قرار گرفته قدامی نسبت به جمجمه نقص اندکی یا هیچ نقصی را بعد از تزریق SKF81297 نشان دادند.

رابطه میان کارایی دارو و فاصله تاخیری بکار رفته طی تست تغییر تاخیری در حیوانات آزمایشات 1 و 2 بررسی گردید. تاخیرات از 5 تا 30 ثانیه ادامه داشت اما هیچ رابطه ای میان فاصله تاخیری و کارایی SKF 81297 وجود نداشت $(\text{Pearson } r = 0.14, \text{NS})$. با این حساب دارو صرف نظر از تاخیرات بکار رفته طی تست موثر واقع بود.

بحث

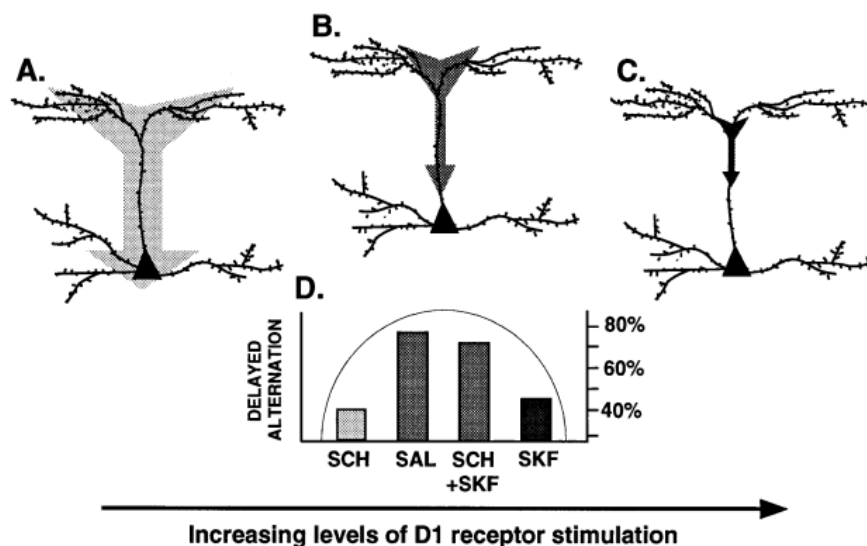
تحریک گیرنده فوق عادی D1 در PFC عملکرد تغییر تاخیری را معیوب می سازد.

یافته ها مبنی بر اینکه تزریق SKF 81297 به داخل PFC یک عیب وابسته به دوز قابل برگشت SCH 23390 در عملکرد حافظه در حال کار فضایی ایجاد می کند نشان می دهد که تحریک گیرنده فوق عادی D1 در PFC

برای القای اختلال عملکرد شناختی PFC کافی است. SKF81297 برای خانواده D1 گیرنده های DA به شدت انتخابی است. برگشت پاسخ SKF 81297 با انتاگونیست گیرنده D1 یعنی SCH23390 عملکردها در گیرنده های D1 را به جای عملکردهای دارویی غیرویژه را تایید می کند. این یافته ها هماهنگ با نتایج قبلی است که نشان می دهد که SCH23390 عیب شناختی را که در اثر تماس استرس در موشها و میمونها القا شده بود، بلوکه می سازد. اما یافته مبنی بر اینکه تحریک گیرنده D1 به تنهایی برای القای اختلال عملکرد PFC کافی است یک نقش اضافی را برای گیرنده های D2 نشان نمی دهد. نقایص شناختی القایی توسط تماس استرس یا کتامین می تواند با انتاگونیست های گیرنده انتخابی D2 بلوکه شود. این یافته ها حاکی از آنست که هر دو خانواده گیرنده های D1 و D2 در عملکردهای مضر DA در PFC نقش دارد و اینکه این دو ممکن است برای مسدودسازی PFC طی استرس سینرجی داشته باشند. برعکس انتاگونیست های گیرنده DA، پروپانولل انتاگونیست گیرنده بتا ادرنرژیک ، فلوکستین مسدود کننده جذب سروتونین، و اسکوپولامین انتاگونیست موسکارینی در برگشت اثرات استرس دارو شناختی بی اثر بوده اند.

اهمیت مکانیسم های گیرنده D1 با این یافته کمتر از حد شده است که انتاگونیست های D1 شامل SKF81297 تولید یک منحنی دوز-پاسخ U وارونه در میمونهای پیر با تخلیه طبیعی DA می کنند. با این حساب دوزهای خیلی کوچک (برای مثال 0.0001 mg/kg) عملکرد حافظه در حال کار فضایی را بهبود می دهند در صورتیکه دوزهای بالاتر، نقص های مرتبط با تاخیر در عملکرد حافظه در حال کار را ایجاد می کنند. هر دو بهبود و نقص با پیش تیمار SCH23390 هماهنگ با مکانیسم های گیرنده D1 برگشت خوردند. یک U برگشتی مشابه را می توان در داده های آزمایشات موش مشاهده کرد. با این حساب بلوکه کردن گیرنده های D1 در PFC با SCH23390 به طور موضعی یا سیستماتیک (تصویر 6) حافظه در حال کار فضایی را معیوب می کند در صورتیکه تحریک بیش از حد گیرنده D1 مشابه عملکرد را ناقص می کند (مطالعه کنونی). احتمال دارد که تزریق داخل PFC از چنین دوز خیلی اندکی از SKF 81297 (برای مثال $0.0001 \mu\text{g}$) ممکن است ایجاد عملکرد فوق عادی در موشها بنماید ، در عوض میزان فیزیولوژیکی تحریک DA ممکن است در این حیوانات بهینه باشد و هر گونه افزایش بیشتر در تحریک گیرنده D1 ممکن است برای عملکرد مضر باشد.

به نظر می رسد که SKF 81297 حافظه در حال کار فضایی را از طریق عملکردها در PFC معیوب می کند. یک رابطه مهم و معنی دار میان مکان کانول و کارایی SKF 81297 وجود دارد. تزریق به طور کاهنده ای موثر است زمانی که به طور قدامی نسبت به PF PFC جایگاه هدف حرکت می کند (تزریقات نیز می تواند به ناحیه PFC اینفرالیمبیک یا IL صورت گیرد چون این ناحیه بلافاصله در بطن ناحیه PL واقع است). این تفسیر هماهنگ با یافته قبلی است مبنی بر اینکه نقص شناختی همبستگی با افزایش برگشت DA در همان ناحیه PFC IL/ PL دارد. لازم به ذکر است که این ناحیه به استرس در مطالعات بیوشیمیایی بیشترین حساسیت پاسخ را دارد. وانگهی الگوی نماینده خطاهای ایجاد شده توسط تزریقات SKF 81297 (مطالعه کنونی) و استرس فارماکولوژیکی هماهنگی با اختلال عملکرد PFC است. یافته مبنی بر اینکه SKF 81279 بعد از یا تاخیر کوتاه (برای مثال 5 ثانیه) یا بلند (برای مثال 30 ثانیه) موثر بوده است، نیز هماهنگ با یک مکانیسم PFC است، چون مدارهای PFC بنا به تصور در تاخیرات هم کوتاه مدت و هم بلندمدت دخیل است در صورتیکه مدارهای کورتکس هیپوکامپال و اهیانه میانی بنا به تصور تنها بعد از مدت زمان تاخیر طولانی تر مورد نیاز است. تحقیق بیشتر می تواند انواع پروسه های PFC را که تحت تاثیر تیمار SKF 81297 می باشد (برای مثال مهار رفتاری، پردازش فضایی خودمحور) بازبینی کند و تعیین کند که آیا تفاوتی میان تیمارهای اگونیست DA در مقابل تیمارهای انتاگونیستی آن وجود دارد یا خیر. جالب اینکه، مسدودسازی گیرنده D1 در PFC به نظر منجر به الگوی تکراری پاسخ نمی شود که حاکی از آنست که یک تفاوت کیفی میان تحریک گیرنده ناکافی و بیش از حد DA D1 وجود دارد.



تصویر 6- نمایش به شدت شماتیک از یک مدل که شرح مکانیسم های گیرنده D1 می باشد که بر عملکرد PFC اثر دارد و مبتنی بر یافته های الکتروفیزیولوژیکی (Yang & Seamans 1996) و داده های شناختی مورد بحث مقاله کنونی می باشد. Yang & Seamans نشان داده اند که تحریک گیرنده D1 انتقال سیگنال را از دندریت های قله ای به سوما با ضعف کردن پیک های کلسیم حداستانه بالا که سیگنال ها را در طول دندریت ها منتشر می سازد. این عملکردهای D1 بویژه در طول ساقه دندریتی قله ای برجسته است (یعنی شاخه دندریت اصلی). آنها مطرح کرده اند که با تحریک گیرنده D1 ناکافی (A)، سیگنال ها به طور موقت و فضایی غیرمتمرکز باقی مانده در صورتیکه با میزان بهینه تحریک گیرنده D1 (B) سیگنال ها برای انتقال بهینه به سوما سریع می شوند (براساس تصویر 9A,B مطالعه یانگ و زمینز) اما با افزایش میزان تحریک گیرنده D1، سیگنال ها بیش از حد سریع شده و به دلیل ملغی سازی پیک های حداستانه بالای کلسیم (C) به سوما نمی رسند. این منحنی دوز-پاسخ U معکوس نیز در سطح رفتاری در مطالعات عملکرد شناختی PFC مشاهده گردیده است. (D، نتایج حاصل از مطالعه کنونی به شکل میانگین درصد صحت نشان داده شده است). با این حساب یا تحریک گیرنده ناکافی D1 (0.035 mg/kg SCH 23390, i.p.; SCH) یا تحریک گیرنده بیش از حد D1 (0.1 µg of SKF 81297 intra-PFC infusion; SKF) منجر به عملکرد تغییر تاخیری معیوب می شود در صورتی که میزان بهینه تحریک گیرنده D1 (اب نمک SAL (0.03 mg/kg SCH 23390 + 0.1 µg of SKF 81297 intra-PFC infusion, SCH+SKF) منجر به عملکرد شناختی فوق العاده می شود.

پاسخ SKF81297 به نظر به طور انتخابی عملکرد شناختی را بدون تاثیرگذاری بر پاسخ های حرکتی یا عاطفی تغییر داده است. فقدان اثرات دارو روی عملکرد حرکتی هماهنگ با مطالعات قبلی است که هیچ اثری را از استرس دارویی FG 7142 طبق سنجش های خودکار فعالیت حرکتی نشان ندادند. و هماهنگ با مطالعات قبلی است که نشان داد استرس عملکرد وظایف کنترل را با تقاضاهای مشابه حرکتی و انگیزشی که وابسته به PFC نباشد، تغییر نداده است. اما سنجش های حساستر رفتارهای مرتبط با نگرانی برای مثال ماز اضافی نیاز به بررسی دارد که تعیین کند آیا افزایش تحریک گیرنده DA D1 در PFC در پاسخ عاطفی به استرس نقش دارد یا خیر. این مسئله بویژه به فرض ارتباطات PFC میانه با ساختارهای لیمبیک و خودمختار مهم است. اما تغییرات عاطفی

به نظر زیرپایه تغییرات در عملکرد تغییر تاخیری نیست. اکثریت حیوانات عیب شناختی را نشان داده اند و هیچ تغییری در درجه بندی رفتاری (نمره از 0) بعد از تزریقات SKF 81297 وجود نداشته است و یک حیوان که رفتارهای مرتبط با نگرانی را نشان داده است تنها عیب شناختی جزئی نشان داد.

رابطه با مطالعات الکتروفیزیولوژیکی

پاسخ دوز U برگشتی که بعد از دستکاری گیرنده D1 در مطالعات شناختی مشاهده گردید به خوبی مرتبط با مطالعات الکتروفیزیولوژیکی سلولهای هرمی PFC (تصویر 6) است. مطالعات داخل سلولی برشهای PFC جوندگان نشان داده است که اگونیست های گیرنده DA یا D1 سیگنال های سیناپسی دپلاریزه با واسطه NMDA یا سایر انواع را که به دندریت های قله ای رسیده اند با تضعیف پیک کلسیم استانه بالا سریع می سازد که سیگنالهایی را تقویت می کنند که در طول دندریت منتشر می شوند تا به سوما برسند. این مکانیسم DA اخیرا در ساقه دندریت قله ای تعیین مکان شده است همانگونه که به طور شماتیک در تصویر 6 هم نشان داده شده است. Yang & Seamans مطرح کرده اند که میزان نیمه بهینه تحریک گیرنده D1 منجر به سیگنالهای غیرمتمرکز (نمایش شماتیکی تصویر 6A) می شود در صورتیکه میزان بهینه تحریک گیرنده D1 متمرکز برسیگنالهاست و با اینحساب انتقال سیگنال را از دندریت به سوما تحریک می کند (تصویر 6B). اما غلظتهای بالاتر اگونیست ها مانند SKF 81297 پیک های کلسیم استانه بالا را تضعیف می کند و با اینحساب از سیگنالهای سیناپسی با میانجی گری NMDA و سایر انواع دپلاریزه برای رسیدن به سوما جلوگیری می کند (تصویر 6C Fig). با اینحساب مکانیسم های گیرنده D1 یک تاثیر تنظیم کننده حاد روی سیگنالهای ورودی دپلاریزه دارد. این یافته های الکتروفیزیولوژیکی در تطابق با نتایج مطالعات شناختی بنابه خلاصه سازی تصویر 6D بوده است. با اینحساب تحریک گیرنده ناکافی D1 (SCH 23390 0.035 mg/kg) عملکرد حافظه در حال کار فضایی را معیوب می کند، میزان نرمال تحریک گیرنده D1 (اب نمک یا SKF 81297 + SCH 23390) ایجاد سطوح بهینه پاسخ گویی را می کند و تحریک فوق عادی گیرنده D1 باز عملکرد را معیوب می کند (0.1 µg of SKF 81297). منحنی های دوز-پاسخ U شکل معکوس مشابه زمانی مشاهده شده است که تماس استرس برای افزایش تحریک اندوژن گیرنده های D1 بکار رود. این مدل نیز در هماهنگی با مطالعه Williams and Goldman-Rakic (1995) می باشد که دریافت که یونرانی به غلظتهای خیلی اندک انتاگونیست

گیرنده D1 تحریک تاخیری در سلولهای هرمی PFC میمونها را که در حال اجرای یک کار پاسخ تاخیری عصب چشم گردان می باشند، تحریک می کند. به طور پیش فرض، این حیوانات رهایی بیش از حد DA در PFC خود به دلیل ماهیت چالش برانگیز کار دارند و میزان اندک انتاگونیست گیرنده D1 یک میزانه بهینه تر تحریک گیرنده D1 را برای انتقال سیگنال احیا کرده است.

مدلی که در تصویر 6 نشان داده شده است باز مطرح می دارد که عملکردهای تحت میانجی گری D1 ممکن است تنها تحت شرایطی آشکار باشد که در آن سیگنالهای NMDA فعالسازی می شوند. با اینحساب عدم معکوس سازی نقص های شناختی با SCH 23390 در مطالعه Verma and Moghaddam در سال 1996 ممکن است نتیجه استفاده از کتامین انتاگونیست گیرنده NMDA برای افزایش رهایی DA باشد. مشابه مطالعات الکتروفیزیولوژیکی سلولهای PFC در موشهای بیهوشی شده یا دچار تراپیدگی ممکن است نتایج منفی را با انتاگونیست های گیرنده D1 مشاهده کنند چون اندک واسطه سیگنال در این آماده سازی ها وجود دارد یا اصلا وجود ندارد. کلیه این مطالعات عملکردهای گیرنده D2 را مشاهده کرد که حاکی از آنست که اثرات مهارکنندگی D2 بر سلولهای هرمی می تواند غیرمستقیم رخ دهد برای مثال از طریق فعالسازی بین نرونی GABA. میزان بالای تحریک گیرنده D1 و D2 طی استرس ممکن است برای قطع ارتباط PFC سینرجی داشته باشند با این حساب به ساختارهای کورتکسی و زیرکورتکسی اولیه بیشتری امکان کنترل رفتاری را می دهد.

ارتباط بالینی

مدل تصویرسازی شده در تصویر 6 ممکن است مرتبط با تعدادی از اختلالات شناختی مرتبط با اختلال عملکرد PFC باشد. تماس با استرس مشخص گردید که علائم را در بسیاری اختلالات عصبی روانپریشی تشدید یا تسریع می سازد برای مثال شیذوفرنی. نتایج حاصل از مطالعه کنونی حاکی از آنست که افزایش تحریک گیرنده D1 طی استرس ممکن است در نقص های شناختی PFC مشاهده شده در بیماران نقش داشته باشد. این فرضیه تحت حمایت این یافته است که بیماران شیذوفرنی مانند موشها در مطالعه کنونی یک منحنی دوز-پاسخ معکوس را نسبت به درمانهای DA هنگام اجرای یک کار روانی کلمه PFC نشان می دهد. با اینحساب درمان با یا دوزهای بالای داروی نورولپتیک (تحریک گیرنده ناکافی DA) یا متیل فنیدات (تحریک گیرنده DA بیش از حد) عملکرد را ناقص می کند در صورتیکه درمان ترکیبی عملکرد را بهینه سازی می کند. جالب اینکه درمان با متیل

فنیدات پاسخ دهی تکراری را افزایش می دهد که یادآور پاسخ های تکراری مشاهده شده در مطالعه کنونی با تزریق داخل PFC از SKF 81297 می باشد.

تصدیق شده است که بیشتر تئوریهها راجع به اختلال عملکرد PFC و شیزوفرنی اینگونه فرضیه دارند که نقص های شناختی از تحریک ناکافی گیرنده DA در PFC ناشی شده است. هرچند مطالعه کنونی اثرات تحریک گیرنده فوق عادی D1 را روی عملکرد شناختی بررسی کرده است، مدل به تصویر کشیده شده تصویر 6 مبین است که عملکردهای گیرنده مضر D1 ممکن است نیز تحت شرایط تحریک پایین گیرنده DA یافت شود زمانی که سیگنالهای ورودی روی دندریت های قله ای فرسایش می یابند برای مثال به دلیل تغییرات در مورفولوژی دندریتی. با اینحساب تسریع سیگنال همراه با حتی میزانهای اندک تحریک گیرنده D1 ممکن است در افرادی که در آنها سیگنالهای ورودی قبلا به دلیل از دست دادن نخاع دندریتی یا شاخه های دندریتی دیستال تضعیف شده اند، مضر باشد. این مدل می تواند یافته های به نظر ضدونقیضی را توضیح دهد مبنی بر اینکه آگونیست های DA می تواند اغلب عملکرد شناختی را در افراد با تخلیه پیش فرض DA معیوب سازد. برای مثال میمونهای مسن به طور طبیعی تخلیه DA از PFC دارند با اینحال به سهولت با تیمار آگونیست D1 معیوب می شوند. این حساسیت نسبت به عملکردهای مضر D1 ممکن است ناشی از از دست دادن نخاع دندریتی و شعب دندریتی دیستال در PFC میمون با سالخوردگی طبیعی باشد که یک پدیده ای است که نیز در کورتکس انسان مسن نیز دیده می شود.

جالب اینکه آنها گزارشات اخیر نخاع های دندریتی کاهش یافته در PFC مغزهای شیزوفرن را دارند. مدل مطرح شده در مقاله کنونی حاکی از آنست که این تغییرات دندریتی ممکن است بیماران را بویژه آسیب پذیر نسبت به عملکردهای مضر DA در گیرنده های D1 را حتی در شرایط تحریک نسبتا اندک گیرنده DA بنماید. هماهنگ با این دیدگاه، مطالعات با تصاویر PET اخیر نشان داده است که یک دوز اندک اپومورفین می تواند هیپوفرونتالایته را در بیماران شیزوفرن درمان نشده را بهبود دهد. این دوز اندک ممکن است به طور پیش سیناپسی برای کاهش رهایی DA عمل کند و عملکردهای مضر DA را در لب پیشانی کاهش دهد.

خلاصه اینکه، نتایج حاصل از مطالعه کنونی اولین شواهد قطعی را فراهم می کند مبنی بر اینکه تحریک گیرنده بیش از حد D1 برای تولید اختلال عملکرد برجسته PFC کافی است. این اقدامات مضر DA باید در تئوریهای مربوط به مکانیسم های DA و بیماری عصبی روانپزشکی مورد ملاحظه قرار گیرد.

REFERENCES

- Andersen PH, Janssen JA (1990) Dopamine receptor agonists: selectivity and D1 receptor efficacy. *Eur J Pharmacol* 188:335-347.
- Arnsten AFT (1997) Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *J Psychopharmacol* 11:151-162.
- Arnsten AFT, Goldman-Rakic PS (1986) Reversal of stress-induced delayed response deficits in rhesus monkeys by clonidine and naloxone. *Soc Neurosci Abstr* 12:1464.
- Arnsten AFT, Goldman-Rakic PS (1990) Stress impairs prefrontal cortex cognitive function in monkeys: role of dopamine. *Soc Neurosci Abstr* 16:164.
- Arnsten AFT, Cai JX, Murphy BL, Goldman-Rakic PS (1994) Dopamine D1 receptor mechanisms in the cognitive performance of young adult and aged monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 116:143-151.
- Bebbington P, Wilkins S, Jones P, Foerster A, Murray R, Toone B, Shon L (1993) Life events and psychosis. Initial results from the Camberwell collaborative psychosis study. *Br J Psychol* 162:72-79.
- Bilder RM, Lieberman JA, Kim Y, Alvir JM, Reiter G (1992) Methylphenidate and neuroleptic effects on oral word production in schizophrenia. *Neuropsychiatr Neuropsychol Behav Neurol* 5:262-271.
- Breier A, Wolkowitz OM, Pickar D (1991) Stress and schizophrenia. Advances in neuropsychiatry and psychopharmacology. In: Schizophrenia research, Vol 1 (Tamminga CA, Schult SC, eds). New York: Raven.
- Brozoski T, Brown RM, Rosvold HE, Goldman PS (1979) Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 205:929-931.
- Bubser M, Schmidt WJ (1990) 6-OHDA lesions of the rat prefrontal cortex increases locomotor activity, impairs acquisition of delayed alternation tasks, but does not affect uninterrupted tasks in the radial maze. *Behav Brain Res* 37:157-168.
- Cai JX, Arnsten AFT (1997) Dose-dependent effects of the dopamine D1 receptor agonists A77636 or SKF81297 on spatial working memory in aged monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 282:1-7.
- Cupp CJ, Uemura E (1980) Age-related changes in prefrontal cortex of *Maca mulatta*: quantitative analysis of dendritic branching patterns. *Exp Neurol* 69:143-163.
- Daniel DG, Weinberger DR, Jones DW, Zigun JR, Coppola R, Handel S, Bigelow LB, Goldberg TE, Berman KF, Kleinman JE (1991) The effect of amphetamine on regional cerebral blood flow during cognitive activation in schizophrenia. *J Neurosci* 11:1907-1917.
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991) Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148:1474-1486.
- Deutch AY, Roth RH (1990) The determinants of stress-induced activation of the prefrontal cortical dopamine system. *Prog Brain Res* 85:367-403.
- Deutch AY, Zahm DS, Bourdelais AJ (1993) The nucleus accumbens core and shell: delineation of cortico-striatal circuits and their functional attributes. In: Limbic motor circuits and neuropsychology (Kalivas PW, Barnes CD, eds), pp 45-88. Boca Raton, FL: CRC.
- Dohrenwend BP, Shrout PE, Link BG, Skodol AE, Stueve A (1995) Life events and other possible psychosocial risk factors for episodes of schizophrenia and major depression: a case-control study. In: Progress in psychiatry, Vol 46. Does stress cause psychiatric illness? (Mazure CM, ed), pp 43-65. Washington, DC: American Psychiatric.
- Fletcher PC, Frith CD, Grasby PM, Friston KJ, Dolan RJ (1996) A regionally specific and distributed effect of dopamine on the cognitive anatomy of acute unmedicated schizophrenia. *J Neurosci* 16:7055-7062.
- Garey LJ, Ong WY, Patel TS, Kanani M, Davis A, Hornstein C, Bauer M (1995) Reduction in dendritic spine number on cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Soc Neurosci Abstr* 21:237.
- Glantz LA, Lewis DA (1995) Assessment of spine density on layer III pyramidal cells in the prefrontal cortex of schizophrenic subjects. *Soc Neurosci Abstr* 21:239.
- Goldman-Rakic PS (1987) Circuitry of the primate prefrontal cortex and the regulation of behavior by representational memory. In: Handbook of physiology. The nervous system, Higher functions of the brain, Sec 1, Vol V, Pt 1 (Plum F, ed), pp 373-417. Bethesda, MD: American Physiological Society.
- Goldstein LE, Rasmussen AM, Bunney BS, Roth RH (1996) Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat. *J Neurosci* 16:4787-4798.
- Grace AA (1993) Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance to schizophrenia. *J Neural Transm* 91:111-134.
- Kesner RP, Farnsworth G, Di Mattia BV (1989) Double dissociation of egocentric and allocentric space following medial prefrontal and parietal cortex lesions in the rat. *Behav Neurosci* 103:956-619.
- Kolb B (1990) Prefrontal cortex. In: The cerebral cortex of the rat (Kolb B, Tees RC, eds), pp 437-458. Cambridge, MA: MIT.
- Larsen JK, Divac I (1978) Selective ablations within the prefrontal cortex of the rat and performance of delayed alternation. *Physiol Psychol* 6:15-17.
- Mishkin M (1964) Perseveration of central sets after frontal lesions in monkeys. In: The frontal granular cortex and behavior (Warren JM, Akert K, eds), pp 219-241. New York: McGraw-Hill.
- Murphy BL, Roth RH, Arnsten AFT (1994) The effects of FG7142 on prefrontal cortical dopamine and spatial working memory in rat and monkey. *Soc Neurosci Abstr* 20:1018.
- Murphy BL, Arnsten AFT, Goldman-Rakic PS, Roth RH (1996a) Increased dopamine turnover in the prefrontal cortex impairs spatial working memory performance in rats and monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:1325-1329.
- Murphy BL, Arnsten AFT, Jentsch JD, Roth RH (1996b) Dopamine and spatial working memory in rats and monkeys: pharmacological reversal of stress-induced impairment. *J Neurosci* 16:7768-7775.
- Murphy BL, Roth RH, Arnsten AFT (1997) Clozapine reverses the spatial working memory deficits induced by FG7142 in monkeys. *Neuropsychopharmacology* 16:433-437.
- Neafsey EJ (1990) Prefrontal control of the autonomic nervous system: anatomical and physiological observations. *Prog Brain Res* 85:147-165.
- Retaux S, Besson MJ, Penit-Soria J (1991) Opposing effects of dopamine D2 receptor stimulation on the spontaneous and electrically evoked release of ³[H]GABA on rat PFC slices. *Neuroscience* 42:61-71.
- Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS (1991) D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science* 251:947-950.
- Sawaguchi T, Kubota K (1996) Modulatory role of D1-dopamine receptors in mnemonic coding of monkey prefrontal cortical neurons. *Soc Neurosci Abstr* 22:417.
- Sawaguchi T, Michikazu M, Kubota K (1988) Dopamine enhances the neuronal activity of spatial short-term memory task in the primate prefrontal cortex. *Neurosci Res* 5:465-473.
- Schierhorn H (1981) Strukturwandel neokortikaler Pyramidenneurone des Menschen während des 5. bis 9. Dezenniums. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 33:664-673.
- Seamans JK, Floresco SB, Phillips AG (1995) Selective impairment on a delayed radial arm task following local administration of a selective D1, but not a D2, antagonist into the prefrontal cortex. *Soc Neurosci Abstr* 21:1942.

- Seamans JK, Gorelova N, Yang CR (1997) Contributions of voltage-gated Ca^{2+} channels in the proximal versus distal dendrites to synaptic integration in prefrontal cortical neurons. *J Neurosci* 17:5936-5948.
- Sesack SR, Bunney BS (1989) Pharmacological characterization of the receptor mediating electrophysiological responses to dopamine in the rat medial prefrontal cortex: a microiontophoretic study. *J Pharmacol Exp Ther* 248:1323-1333.
- Simon H (1981) Dopaminergic A10 neurons and the frontal system. *J Physiol (Paris)* 77:81-95.
- Thierry AM, Tassin JP, Blanc G, Glowinski J (1976) Selective activation of the mesocortical DA system by stress. *Nature* 263:242-244.
- Thierry AM, Le Douarin C, Penit J, Ferron A, Glowinski J (1986) Variation in the ability of neuroleptics to block the inhibitory influence of dopaminergic neurons on the activity of cells in the rat prefrontal cortex. *Brain Res Bull* 16:155-160.
- Uemura E (1980) Age-related changes in prefrontal cortex of *Macaca mulatta*: synaptic density. *Exp Neurol* 69:164-172.
- van Haaren F, de Bruin JPC, Heinsbroek RPW, van de Poll NE (1985) Delayed spatial response alternation: effects of delay interval duration and lesions of the medial prefrontal cortex on response accuracy of male and female Wistar rats. *Behav Brain Res* 18:41-49.
- Verma A, Moghaddam B (1996) NMDA receptor antagonists impair prefrontal cortex function as assessed via spatial delayed alternation performance in rats: modulation by dopamine. *J Neurosci* 16:373-379.
- Williams GV, Goldman-Rakic PS (1995) Blockade of dopamine D1 receptors enhances memory fields of prefrontal neurons in primate cerebral cortex. *Nature* 376:572-575.
- Yang CR, Seamans JK (1996) Dopamine D1 receptor actions in layers V-VI rat prefrontal cortex neurons *in vitro*: modulation of dendritic-somatic signal integration. *J Neurosci* 16:1922-1935.
- Zola-Morgan S, Squire LS, Amaral DG (1989) Lesions of the hippocampal formation but not lesions of the fornix or the mammillary nuclei produce longlasting memory impairment in monkeys. *J Neurosci* 9:898-913.

ترجمه فا



TarjomeFa.Com

برای خرید فرمت ورد این ترجمه، بدون واتر مارک، اینجا کلیک نمایید.



این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

لیست مقالات ترجمه شده ✓

لیست مقالات ترجمه شده رایگان ✓

لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI ✓

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی