

شواهدی در نقش گیرنده های دوپامین D₁ در تأثیر آفتمامین بر رفتار زمان مند

تیموتی چئونگ*، گیلبرت بزینا**، کریم عسگری***، استفانی بادی****، کریس برادشاو*****، المر زابادی*****

خلاصه

توانایی تمایز زمانی که از طریق روش های شرطی سازی عامل آموخته می شود نسبت به مداخله های دارویی دوپامینرژیک حساس است. مطالعات انجام شده با روش FOPP حاکی از آن هستند که گیرنده های D₂ دوپامین در این رفتار دخالت دارند ولی هنوز مشخص نیست که سایر برنامه های رفتاری زمان مند نیز نسبت به مداخله های دوپامینرژیک حساس باشند. در این آزمایش تأثیر آفتمامین به عنوان یک عامل دوپامینرژیک، با SKF-۸۳۵۶۶ به عنوان یک آنتاگونیست گیرنده های D₁ و هالوپریدول به عنوان یک آنتاگونیست گیرنده های D₂ مورد مقایسه قرار گرفته است. موش ها یاد گرفتند در چارچوب یک برنامه رفتاری زمان مند (FOPP) که آن تقویت به طریق خاصی ارایه می شد اهرم های A و B را بفشارند. هر جلسه آزمایش متشکل از ۵۰ کوشش و هر یک به مدت ۵۰ ثانیه بود و کل آزمایش ۲ ماه به طول انجامید. از توابع لجستیک برای انطباق داده ها، و از درصد پاسخ روی اهرم B (B %) به عنوان عاملی برای محاسبه کسر و بر استفاده شد. هالوپریدول در دو دوز و SKF-۸۳۵۶۶ در سه دوز مختلف اثری روی شاخص های رفتار زمان مند نداشتند. آفتمامین با دوز واحد باعث کاهش شاخص T₅₀ شد و این تأثیر به وسیله SKF-۸۳۵۶۶ معکوس شد ولی هالوپریدول بر آن اثری نداشت. داده های مذکور حاکی از آنند که تأثیر آفتمامین بر رفتار زمان مند بیشتر از طریق گیرنده های دوپامین D₁ و کمتر از طریق گیرنده های D₂ اعمال می گردد.

* فارغ التحصیل دوره Ph.D. پسیکوفارماکولوژی از دانشگاه ناتینگهام

** فارغ التحصیل دوره Ph.D. پسیکوفارماکولوژی از دانشگاه ناتینگهام

*** استادیار دانشگاه اصفهان. Ph.D. پسیکوفارماکولوژی از دانشگاه ناتینگهام

**** پژوهشگر ارشد بخش پسیکوفارماکولوژی دانشگاه ناتینگهام

***** استاد بخش پسیکوفارماکولوژی دانشگاه ناتینگهام

***** استاد بخش پسیکوفارماکولوژی دانشگاه ناتینگهام

واژه‌های کلیدی: رفتار زمان‌مند، روش FOPP، دی-آمفتامین، گیرنده‌های D₁، گیرنده‌های D₂، SKF-۸۳۵۶۶، هالوپریدول.

مقدمه

شواهد زیادی در دست است حاکی از آن که سازوکارهای دوپامینرژیک در تنظیم رفتار زمان‌مند دخالت دارند (مک، ۱۹۹۶؛ گبین، ۱۹۹۷؛ مک و بنسن، ۲۰۰۲). دو گروه از برنامه‌های رفتار زمان‌مند که به مداخلات دوپامینرژیک حساس‌اند عبارتند از: برنامه‌های تشخیص زمانی و تمایز زمانی.

تشخیص زمانی با برنامه‌های زمانی گذشته نگر آشکار می‌شود که طی آنها آزمودنی یاد می‌گیرد نسبت به محرکی که زمان ارایه آن سپری شده واکنش نشان دهد، در حالی که تمایز زمانی با برنامه‌های زمانی آنی آشکار می‌شود که طی آنها آزمودنی یاد می‌گیرد پاسخ خود را در زمان جاری تنظیم کند (کیلین و فترمن، ۱۹۸۸ و ۱۹۹۷). یکی از روش‌هایی که در مطالعه رفتار زمان‌مند وسیعاً مورد استفاده قرار گرفته روش "اوج فاصله زمانی" - یا روش پیک - است (مک، ۱۹۹۶) و خلاصه آن چنین است که آزمودنی در یک برنامه FI برای کسب پاداش به رفتار اهرم فشاری روی می‌آورد و نقطه اوج رفتار او با شاخص‌های ویژه‌ای محاسبه می‌شود. پلات مربوط به نتایج این روش بعد از ترسیم، شکلی شبیه به منحنی نرمال پیدا می‌کند و نقطه T₅₀ و کسر ویر را می‌توان از روی آن محاسبه کرد (بوهوسی و مک، ۲۰۰۲؛ میتل، ۲۰۰۴؛ بی لی، ۱۹۹۸). روشن شده است که آمفتامین می‌تواند باعث کاهش زمان اوج شود و به عبارت دیگر می‌تواند منحنی پسیکوفیزیکی را به سمت چپ منحرف سازد (یعنی سبب شود طول زمان از نظر ذهنی کمتر شود). این کاهش زمان اوج را ناشی از این دانسته‌اند که احتمالاً دوپامین آزاد شده در فضای سیناپسی سبب تسریع عمل ساعت درونی بدن می‌شود (هیئتون و مک، ۱۹۹۷؛ مک دونالد و مک، ۲۰۰۴). این گونه تصور شده است که این تأثیر از طریق گیرنده‌های دوپامین D₂ اعمال می‌شود چون آنتاگونیست‌های این گیرنده می‌توانند تأثیر پدید آمده را معکوس نمایند (بوهوسی و مک، ۲۰۰۲). با این حال شواهد حاکی از آن هستند که گیرنده‌های D₁ هم ممکن است در عملکرد حاصل از روش "پیک" نقش داشته باشند. در همین جهت فردریک و آلن (۱۹۹۶) دریافته‌اند که هم "کوئین پرول" به عنوان آگونیست D₂ و هم SKF-۳۸۳۹۳ به عنوان آگونیست D₁ زمان پیک را کاهش می‌دهند. با آن که روش پیک در بررسی آثار داروهای دوپامینرژیک به کرات مورد استفاده قرار گرفته است ولی سایر

روش‌های مشابه آن مانند روش عاملی آزاد (FOPP) نیز می‌توانند به داروهای محرک حساس باشند. در روش FOPP، آزمودنی (معمولاً حیوان) یاد می‌گیرد برای کسب تقویت در نیمه نخست هر کوشش، اهرم A و در نیمه دوم، اهرم B را بفشارد. تمایز زمانی به صورت کمی از طریق یک تابع پسیکوفیزیکی و با محاسبه درصد پاسخ‌دهی حیوان روی اهرم B (B/B) مشخص می‌شود. تابع مذکور نوعی تابع لجستیک است که با استفاده از آن می‌توان نقطه عدم تفاوت ذهنی (T_{50})، و یک پارامتر شیب منحنی موسوم به ϵ را محاسبه کرد. با بهره گرفتن از این دو پارامتر می‌توان به "کسر وبر" رسید که شاخصی است از دقت حیوان در تخمین زمان. هدف از آزمایش حاضر آن بوده است که نقش احتمالی گیرنده های D_1 و D_2 در تأثیر آفتماین بر عملکرد حیوان در روش FOPP ارزیابی شود. در این آزمایش تأثیر آنتاگونیست‌های D_1 و D_2 بر جابه‌جایی به وجود آمده ناشی از آفتماین در منحنی پسیکوفیزیکی مورد بررسی قرار گرفته است. این آزمایش مطابق با قوانین موجود در انگلستان برای کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام پذیرفته است.

روش

آزمودنی‌ها عبارت بودند از موش‌های ماده از نژاد ویستار، چهار ماهه، با میانگین وزنی 250 تا 290 گرم، که در شرایط 12 ساعت نور و 12 ساعت تاریکی قرار گرفته و وزن آنها در حد 80% میانگین وزن بدن در شرایط تغذیه آزاد حفظ شده بود.

ابزار پژوهش

آموزش موش‌ها در جعبه‌های عامل (ساخت کمپانی کمپدن) با ابعاد $20 \times 23 \times 22,5$ انجام شد. در یکی از دیواره‌های اتاقک موجود در جعبه روزنه‌ای تعبیه شده بود دارای یک قاشقک مخصوص، که می‌توانست معادل 50 میکرولیتر سوکروز را به عنوان تقویت کننده به حیوان ارائه دهد. اتاقک مذکور ضد صدا بود و پنکه‌ای کوچک صدای پوشاننده را ایجاد می‌کرد. داده‌های رفتاری از طریق یک مینی کامپیوتر متصل به جعبه‌ها گردآوری و ثبت می‌شد.

آموزش رفتاری

دو هفته قبل از آغاز آزمایش رژیم محرومیت غذایی برای موش‌ها آغاز شد تا این که تدریجاً به 80% درصد وزن طبیعی خود رسیدند، سپس به آنها یاد داده شد برای دریافت سوکروز اهرمی را فشار دهند و پس از آن در برنامه FOPP قرار داده شدند که طی آن برای دریافت تقویت کننده باید اهرمی را به ترتیب خاص فشار می‌دادند. برنامه مورد استفاده شبیه به برنامه‌ای بود

که چیانگ و همکاران (۱۹۹۸، ۲۰۰۰) از آن استفاده کرده بودند و پیش از این از سوی کاتانیا و رینولدز (۱۹۶۸) طراحی شده بود. در این روش هر جلسه آزمایش متشکل از ۵۰ کوشش هر یک به مدت ۵۰ ثانیه است و حیوان یاد می‌گیرد در نیمه اول هر کوشش روی اهرم A و در نیمه دوم روی اهرم B پاسخ دهد. در هر جلسه چهار کوشش جزو موارد به اصطلاح "پروب" بود که داده های آن مورد تحلیل قرار می گرفت.

درمان دارویی

درمان دارویی پس از ۶۰ جلسه انجام روش FOPP آغاز شد. تزریق دارو در روزهای سه شنبه و جمعه، و تزریق دارونما در روزهای دوشنبه و پنجشنبه انجام می‌شد. در روزهای چهارشنبه، شنبه، و یکشنبه تزریقی انجام نمی‌شد. تزریق هر دارو پنج بار و بر یک اساس شبه تصادفی، به شیوه زیرپوستی، با استفاده از سرنگ شماره ۲۶ به میزان $1,0 \text{ ml kg}^{-1}$ و به شیوه درون شکمی با استفاده از سرنگ شماره ۲۵ به میزان $2,5 \text{ ml kg}^{-1}$ تزریق می‌شد. دوزاژ دارو با توجه به مطالعات رفتاری قبلی انتخاب شده بود.

(۸-Bromo-۲,۳,۴-tetrahydro-۳-methyl-۵-phenyl-۱H-۳-benzazepin-۷-ol) SKF-۸۳۵۶۶ در سه دوز مختلف در محلول ۰,۹% NaCl حل شده و به pH ۵,۵ رسانده شده و ۳۰ دقیقه پیش از آزمایش به طریق زیر پوستی تزریق می‌شد. هالوپریدول نیز به همین ترتیب در سه دوز به pH ۵,۵ رسانده شده و به طریق درون شکمی ۳۰ دقیقه پیش از آزمایش تزریق می‌شد. دی-آمفتامین نیز به تنهایی یا همراه با هالوپریدول یا SKF-۸۳۵۶۶، به صورت دی‌آمفتامین سولفات به میزان $0,4 \text{ ml kg}^{-1}$ تزریق می‌شد. دی‌آمفتامین و هالوپریدول از کمپانی سیگما، و SKF-۸۳۵۶۶ از کمپانی تاکریس تهیه شده بود.

در تحلیل داده‌ها، تنها از داده‌های پروب استفاده شد و تجزیه و تحلیل‌های جداگانه‌ای برای بررسی تأثیرات SKF-۸۳۵۶۶ و هالوپریدول و آمفتامین و کنش متقابل این سه دارو انجام شد. ابتدا میانگین پاسخ روی هر اهرم و سپس درصد پاسخ نسبی روی اهرم B محاسبه شد. پس از آن با استفاده از یک تابع لجستیک دو پارامتری میزان انطباق داده‌ها از نظر آماری بررسی گردید. تابع مربوطه به شرح زیر است:

$$B = \frac{100}{1 + [t/T_{50}]^{\epsilon}}$$

کوشش، T_{50} پارامتری است برای مشخص کردن زمانی که $B = 50\%$ است و ϵ عبارت از شیب منحنی و در توابع صعودی سیگموئید مقدار آن منفی است. روش انطباق داده‌ها به

نحوی بود که با تخمین انحراف استاندارد داده ها و شیب منحنی امکان محاسبه کسر و بر را فراهم می کرد. آستانه تحت عنوان نصف تفاوت بین T_{25} و T_{75} تعریف می شد و کسر و بر عبارت بود از نسبت بین آستانه و T_{50} . انطباق داده ها با توابع لجستیک تحت عنوان p_2 بیان می شد. مقادیر پارامترهای مذکور با استفاده از تحلیل واریانس یک عاملی - با اندازه های تکراری - بررسی شد و مقایسه هر یک از انواع درمان و حالت های کنترل با آزمون دانت ($P < 0,05$) انجام پذیرفت. میزان کلی پاسخدهی هر حیوان در هر یک از انواع درمان با تحلیل واریانس یک عاملی (اندازه های تکراری) محاسبه شد.

نتایج

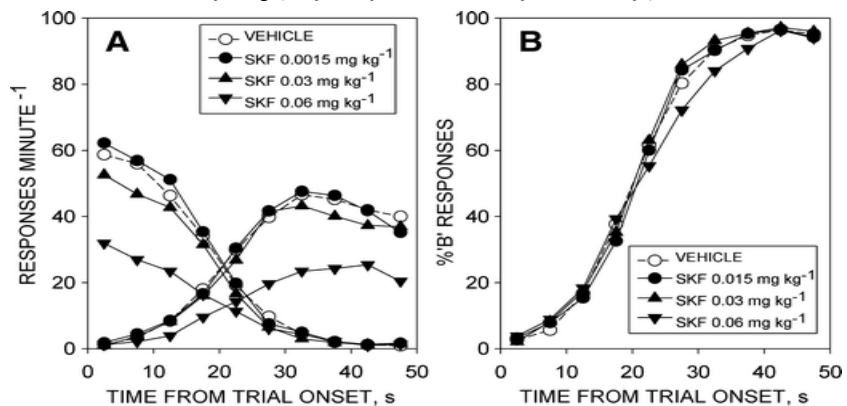
SKF-۸۳۵۶۶:

تحت هر یک از شرایط درمان میزان پاسخدهی روی اهرم A کاهش و روی اهرم B افزایش یافت (تصویر ۱). درصد پاسخدهی روی اهرم B به نسبت زمان سپری شده از آغاز هر کوشش افزایش یافت و تحلیل واریانس نشانگر تأثیر معنادار افزایش زمان بر درصد پاسخدهی بود، $[F(9,117)=609,1, P < 0,001]$. توابع لجستیک با داده های حاصل از عملکرد هر موش انطباق داده شد. پارامترهای مربوط به این توابع در جدول ۱ آمده است و بر اساس داده های مذکور SKF-۸۳۵۶۶ تأثیری بر پارامترهای T_{50} و کسر و بر نداشته است.

جدول شماره ۱: تأثیر بر پارامترهای کمی رفتار زمان مند

Measure	Vehicle	SKF-۸۳۵۶۶, $0,015 \text{ mg kg}^{-1}$	SKF-۸۳۵۶۶ $0,03 \text{ mg kg}^{-1}$	SKF-۸۳۵۶۶ $0,06 \text{ mg kg}^{-1}$
Indifference time, T_{50} (s)	۱۹,۹۵۱,۲	۱۹,۹۵۰,۸	۱۹,۵۵۰,۷	۲۰,۷۵۱,۵
Slope, ϵ	-۴,۷۵۰,۲	-۴,۷۵۰,۳	-۴,۹۵۰,۳	-۱۰,۷۵۴,۶
Weber fraction	۰,۲۴۵۰,۰۱	۰,۲۵۵۰,۰۲	۰,۲۴۵۰,۰۱	۰,۲۸۵۰,۰۵
Goodness of fit, p^2	۰,۹۹۵۰,۰۰	۰,۹۸۵۰,۰۱	۰,۹۸۵۰,۰۰	۰,۹۵۵۰,۰۲
Overall response rate (response/min)	۵۰,۷۵۵,۱	۵۱,۸۵۳,۵	۴۶,۰۵۴,۰	۲۷,۰۵۳,۵ ^a

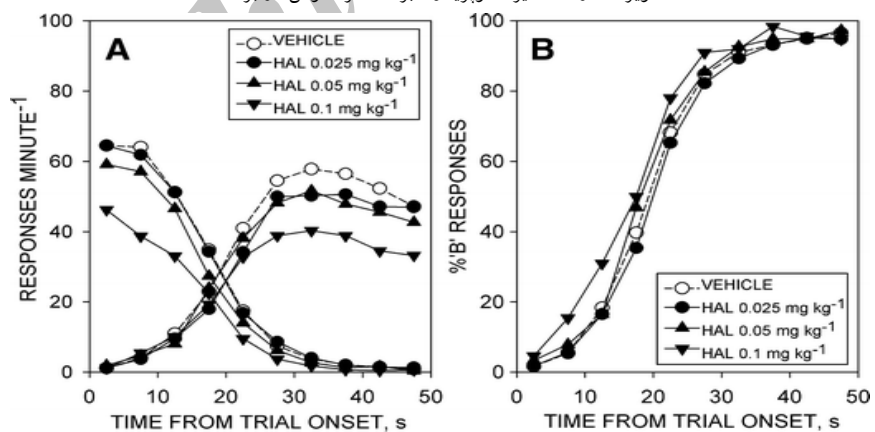
تصویر شماره ۱: تأثیر SKF-۸۳۵۶۶ بر عملکرد موش در برنامه FOPP



هالوپریدول:

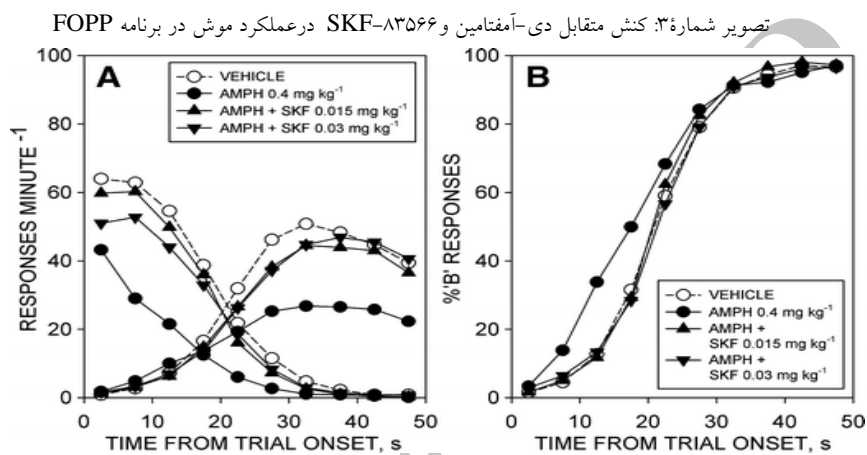
هالوپریدول تابع پسیکومتري را به چپ منحرف کرده و مقدار T_{50} را کاهش داد. تحليل واريانس نشانگر تأثیر معناداری از نظر درمان $[F(3,42)=3.5, P<0.05]$ ، زمان $[F(9,126)=341.6, P<0.001]$ و رابطه متقابل بين زمان و درمان $[F(27,378)=1.9, P<0.01]$ بود. علاوه بر اين هالوپریدول با دوز 0.1 mg kg^{-1} توانست T_{50} را کاهش دهد ولي بر پارامتر ϵ و کسر و بر تأثیری نداشت (تصویر ۲).

تصویر شماره ۲: تأثیر هالوپریدول بر عملکرد موش در برنامه FOPP



تأثیر متقابل SKF-۸۳۵۶۶ و دی-آمفتامین:

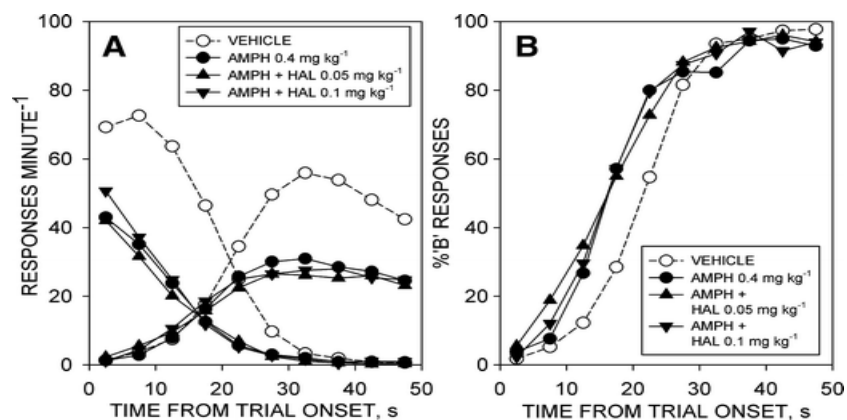
آمفتامین در مقایسه با دارونما توانست منحنی را به چپ منحرف سازد و این اثر با عمل SKF-۸۳۵۶۶ در هر دو دوز، معکوس شد (تصویر ۳). آمفتامین توانست T_{50} را به طور معناداری کاهش دهد و SKF-۸۳۵۶۶ متقابلاً این اثر را معکوس ساخت، $[F(3,42)=10.1, P<0.001]$



تأثیر متقابل هالوپریدول و دی-آمفتامین:

تأثیر پدید آمده ناشی از تزریق آمفتامین که در بالا به آن اشاره شد با اضافه شدن هالوپریدول تغییری پیدا نکرد. به عبارت دیگر هالوپریدول در هیچ کدام از دوزهای خود نتوانست تغییر ایجاد شده در تابع پسیکومتري و یا تغییر T_{50} را معکوس نماید (تصویر ۴).

تصویر شماره ۴: کنش متقابل دی-آمفتامین و هالوپریدول در عملکرد موش در برنامه FOPP



بحث و نتیجه گیری

نتایج به دست آمده در توافق با یافته های استاب (۱۹۷۶)، بیزو و وایت (۱۹۹۴)، و چیانگ (۱۹۹۸) است که ضمن استفاده از روش FOPP از میزان پاسخدهی بر اهرم A کاسته و بر میزان پاسخدهی بر اهرم B افزوده می شود. همچنین یافته های آزمایش حاضر در جهت نتایج به دست آمده چیانگ (۱۹۹۹، ۲۰۰۰) مبنی بر کاهش T₅₀ و افزایش کسر ویر به وسیله دی-آمفتامین است. تأثیر ناشی از دی-آمفتامین به صورت تقریباً کامل با تجویز SKF-۸۳۵۶۶ از بین رفت ولی تجویز هالوپریدول بر آن تأثیری نداشت. دی-آمفتامین یک عامل آزاد سازنده دوپامین است که به درجات کمتر نورادرنالین و ۵-هیدروکسی تریپتامین (سروتونین) را هم آزاد می کند (زیانک، ۱۹۷۷، راتمن، ۲۰۰۱، مونوز، ۲۰۰۳).

SKF-۸۳۵۶۶ یک آنتاگونیست انتخابی گیرنده های D₁ است (ملوی و وادینگتون، ۱۹۸۶؛ ویه را و سوارز، ۲۰۰۰). در حالی که هالوپریدول یک آنتاگونیست نسبتاً انتخابی برای گیرنده های D₂ است (سیمن، ۱۹۹۴). بنابراین نتایج به دست آمده از این آزمایش با این دیدگاه سازگار است که تأثیرات دی-آمفتامین بر عملکرد حیوان در روش FOPP از طریق گیرنده های D₁ اعمال می شود. همان طور که در بخش نتایج ذکر شد هالوپریدول نتوانسته است اثر ایجاد شده به وسیله دی-آمفتامین را مهار نماید و این به آن معنا است که گیرنده های D₂ نقش چندان مهمی در اعمال اثر دی-آمفتامین ندارند. ممکن است این طور استنباط شود که فقدان اثر هالوپریدول به دلیل دوز ناکافی آن بوده است. پژوهشگران این نکته را نامحتمل می دانند زیرا در آزمایش دیگری که به دنبال این آزمایش انجام شد هالوپریدول با دوز مشابه توانست بیش فعالی ناشی از تزریق دی-آمفتامین را مهار نماید. علاوه بر این هالوپریدول با دوز مشابه توانسته است آثار ناشی از دی-آمفتامین را در سایر آزمایش های مربوط به

گیرنده های D₂ مهار نماید (اسپیراکی، ۱۹۸۲؛ ولاسکزمارتینز، ۱۹۹۵؛ هررا و مارتینز، ۱۹۹۷). در این آزمایش از دوز بالای هالوپریدول (۱ mg kg⁻¹) هم استفاده شد که تأثیری اندک ولی مهم بر T₅₀ نهاد. توجه این تأثیر به صورت مطمئن ممکن نیست ولی احتمالاً ناشی از تسهیل آزادسازی دوپامین درون‌زاد در اثر انسداد اتورسپتورهای نورون‌های دوپامینرژیک باشد (لیدسکی و بانرجی، ۱۹۹۳؛ گریس و همکاران، ۲۰۰۳). بررسی‌های اخیر در مورد نقش سازوکارهای دوپامینرژیک در رفتار زمان‌مند عملکردهای مختلفی را برای این میانجی عصبی متصور شده‌اند (بوهوسی، ۲۰۰۳؛ میتل و مک، ۲۰۰۴). طبق نظر بوهوسی (۲۰۰۳) دو نقش مهم این میانجی عبارتند از تنظیم ساعت فرضی درونی، و پرداختن به عوامل توجه برانگیز، که نقش نخست به واسطه گیرنده های D₁ و نقش دوم به واسطه گیرنده های D₂ اعمال می‌شود. بر این اساس داروهای محرک با تحریک گیرنده های D₂ - که طی کاربرد روش "پیک" قابل بررسی است - بر چگونگی توجه، و با تحریک گیرنده های D₁ - که طی کاربرد روش FOPP قابل بررسی است - بر عملکرد ساعت درونی بدن اثر می‌گذارند. این که چرا چنین چیزی اتفاق می‌افتد هنوز روشن نشده است ولی شاید تفاوت موجود بین این دو روش بررسی رفتار زمان‌مند از جمله دلایل آن باشد. در مجموع آزمایش حاضر حکایت از آن دارد که تأثیرات دی-آمفتامین بر تمایز زمانی از طریق گیرنده های D₁ دوپامین اعمال می‌شود و این گیرنده ها احتمالاً بیش از آنچه قبلاً تصور می‌شد در تنظیم رفتار زمان‌مند نقش دارند. آنچه می‌تواند فصل آینده آزمایش حاضر تلقی شود بررسی جایگاه نورون‌های دوپامینرژیک دخیل در آثار پدید آمده است. کاندیدای احتمالی این جایگاه می‌تواند جسم منخطط (استریاتوم) باشد و شواهد موجود نشان می‌دهند این بخش از مغز هم حاوی گیرنده های D₁ و هم حاوی گیرنده‌های D₂ است (گرفن، ۲۰۰۴).

منابع

- Bayley PJ, Bentley GD, Dawson GR (۱۹۹۸) The effects of selected antidepressant drugs on timing behaviour in rats. *Psychopharmacology* ۱۳۶:۱۱۴-۱۲۲
- Bizo LA, White KG (۱۹۹۴a) The behavioral theory of timing: reinforcer rate determines pacemaker rate. *J Exp Anal Behav* ۶۱:۱۹-۳۳

- Bizo LA, White KG (۱۹۹۲b) Pacemaker rate and the behavioral theory of timing. *J Exp Psychol Anim Behav Processes* ۲۰:۳۰۸-۳۲۱
- Buhusi CV (۲۰۰۳) Dopaminergic mechanisms of interval timing and attention. In: Meck WH (ed) *Functional and neural mechanisms of interval timing*. CRC, Boca Raton
- Buhusi CV, Meck WH (۲۰۰۲) Differential effects of methamphetamine and haloperidol on the control of an internal clock. *Behav Neurosci* ۱۱۶:۲۹۱-۲۹۷
- Catania AC, Reynolds GS (۱۹۶۸) A quantitative analysis of the responding maintained by interval schedules of reinforcement. *J Exp Anal Behav* ۱۱(Suppl):۳۲۷-۳۸۳
- Chiang TJ, AlRuwaitea ASA, Ho MY, Bradshaw CM, Szabadi E (۱۹۹۸) The influence of 'switching' on the psychometric function in the free-operant psychophysical procedure. *Behav Process* ۴۴:۱۹۷-۲۰۹
- Chiang TJ, Al-Ruwaitea AS, Ho MY, Bradshaw CM, Szabadi E (۱۹۹۹) Effect of central α -hydroxytryptamine depletion on performance in the free-operant psychophysical procedure: facilitation of switching, but no effect on temporal differentiation of responding. *Psychopharmacology* ۱۴۳:۱۶۶-۱۷۳
- Chiang TJ, Al-Ruwaitea AS, Mobini S, Ho MY, Bradshaw CM, Szabadi E (۲۰۰۰a) The effect of d-amphetamine on performance on two operant timing schedules. *Psychopharmacology* ۱۵۰:۱۷۰-۱۸۴
- Chiang TJ, Al-Ruwaitea AS, Mobini S, Ho MY, Bradshaw CM, Szabadi E (۲۰۰۰b) Effects of α -hydroxy- γ -(di-n-propylamino) tetralin (α -OH-DPAT) on performance on two operant timing schedules. *Psychopharmacology* ۱۵۱:۳۷۹-۳۹۱
- Garris PA, Budygin EA, Phillips PE, Venton BJ, Robinson DL, Bergstrom BP, Rebec GV, Wightman RM (۲۰۰۳) A role

for presynaptic mechanisms in the actions of nomifensine and haloperidol. *Neuroscience* 118:119-129

- Gerfen CR (2004) Basal ganglia. In: Paxinos G (ed) *The rat nervous system*, 3rd edn. Elsevier, San Diego
- Gibbon J, Malapani C, Dale CL, Gallistel C (1997) Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. *Curr Opin Neurobiol* 7:170-184
- Herrera FM, Velazquez Martinez DN (1997) Discriminative stimulus properties of amphetamine in a conditioned taste aversion paradigm. *Behav Pharmacol* 8:458-464
- Hinton SC, Meck WH (1997) How time flies: functional and neural mechanisms of interval timing. In: Bradshaw CM, Szabadi E (eds) *Time and behaviour: psychological and neurobehavioural analyses*. Elsevier, Amsterdam
- Killeen PR, Fetterman JG (1988) A behavioral theory of timing. *Psychol Rev* 95:274-290
- Killeen PR, Fetterman JG, Bizo LA (1997) Time's causes. In: Bradshaw CM, Szabadi E (eds) *Time and behaviour: psychological and neurobehavioural analyses*. Elsevier, Amsterdam
- Lidsky TI, Banerjee SP (1993) Acute administration of haloperidol enhances dopaminergic transmission. *J Pharmacol Exp Ther* 265:1193-1198
- MacDonald CJ, Meck WH (2004) Systems-level integration of interval timing and reaction time. *Neurosci Biobehav Rev* 28:747-769
- Matell MS, Meck WH (2004) Cortico-striatal circuits and interval timing: coincidence detection of oscillatory processes. *Cogn Brain Res* 21:139-170
- Matell MS, King GR, Meck WH (2004) Differential modulation of clock speed by the administration of

intermittent versus continuous cocaine. *Behav Neurosci* 118:150-156

- Meck WH (1996) Neuropharmacology of timing and time perception. *Cogn Brain Res* 3:227-242
- Meck WH, Benson AM (2002) Dissecting the brain's internal clock: how frontal-striatal circuitry keeps time and shifts attention. *Brain Cogn* 48:195-211
- Molloy AG, O'Boyle KM, Pugh MT, Waddington JL (1986) Locomotor behaviors in response to new selective D-1 and D-2 dopamine receptor agonists, and the influence of selective antagonists. *Pharmacol Biochem Behav* 25:249-255
- Munoz A, Lopez-Real A, Labandeira-Garcia JL, Guerra MJ (2003) Interaction between the noradrenergic and serotonergic systems in locomotor hyperactivity and striatal expression of Fos induced by amphetamine in rats. *Exp Brain Res* 153:92-99
- Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, Romero DV, Rice KC, Carroll FI, Partilla JS (2001) Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse* 39:32-41
- Seeman P, van Tol HHM (1994) Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 15:264-270
- Spyraki C, Fibiger HC, Phillips AG (1982) Dopaminergic substrates of amphetamine induced place preference conditioning. *Brain Res* 253:185-193
- Stubbs DA (1976) Scaling of stimulus duration by pigeons. *J Exp Anal Behav* 26:15-25
- Velazquez Martinez DN, Valencia FM, Lopez CM, Villarreal JE (1995) Effects of indorenate on food intake: a comparison with fenfluramine and amphetamine. *Psychopharmacology* 117:91-101

- Vieira-Coelho MA, Soares-da-Silva P (۲۰۰۰) Ontogenic aspects of D₁ receptor coupling to G proteins and regulation of rat jejuna Na⁺, K⁺ ATPase activity and electrolyte transport. *Br J Pharmacol* ۱۲۹:۵۷۳-۵۸۱
- Ziance RJ (۱۹۷۷) Specificity of amphetamine induced release of norepinephrine and serotonin from rat brain in vitro. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* ۱۸:۶۲۷-۶۴۴ ۳۸۸

Archive of SID