IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱۴۰۱، دوره ۶، پیاپی ۱۶، صفحه ۱۵۱-۱۴۰

مقاله پژوهشی

بررسی نقش گیرنده‌های نیکوتینیک استیل‌کولین در قشر بینایی اولیه بر حساسیت ادراکی در میمون ماکاک

سمیه خالصی، علی اسداللهی*

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

دریافت: ۷ تیر ۱۴۰۱ پذیرش: ۲۵ مرداد ۱۴۰۱

چکیده

زمینه و هدف: انتقال قشری استیل کولین در عملکردهایی عالی شناختی مغز از جمله توجه نقش دارد و نقص درانتقال کولینرژیک قشری با نقایص شناختی از جمله آلزایمر همراه است. شواهد نوروفیزیولوژیکی، فارماکولوژیکی و آناتومیکی پیشنهاد می‌کنند که یکی از گزینه‌های محتمل برای کنترل پویای ورودی‌های بینایی به قشر، سیناپس تالاموس به قشردر ناحیه بینایی اولیه و با وساطت گیرنده‌های استیل کولین می‌باشد. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر آگونیست گیرنده‌های نیکوتینیک استیل کولین بر حساسیت ادراکی به محرک‌های بینایی در قشر بینایی اولیه میمون ماکاک بود.

روش‌ها: آزمایشات بر روی یک قلاده میمون نر رزوس (*Macaca mulatta*) با وزن تقریبی ۱۰-۸ کیلوگرم صورت گرفت. ابتدا حیوان پس از گذراندن مراحل جراحی جهت کاشت ایمپلنت‌های تثبیت‌کننده سر و اتاقک تیتانیومی بر روی جمجمه، به مدت سه ماه در تکالیف رفتاری تثبیت چشم و تشخیص محرک‌های بینایی آموزش‌های لازم را دید. پس از پیدا کردن محل دقیق تزریق با توجه به آزمایشات الکتروفیزیولوژیک، تزریق نیکوتین در قشر بینایی اولیه توسط سیستم تزریق میکرواینجکترود صورت گرفت.

یافته‌ها: یافته‌های این بررسی نشان می‌دهد که تزریق نیکوتین بر روی آستانه ادراک محرک‌های بینایی به‌صورت معنی‌داری $p < ۰/۰۵$ تاثیر گذاشته و آن را افزایش داده است.

نتیجه‌گیری: گیرنده‌های نیکوتینیک استیل‌کولین در قشر بینایی اولیه در کنترل حساسیت ادراکی محرک‌های بینایی نقش دارند و درک نقش عملکردی این گیرنده‌ها در قشر بینایی اولیه که محل ورودی‌های حسی از تالاموس می‌باشد برای درک ادراک حسی در افراد نرمال و البته اختلالات ادراکی از جمله نقص توجه ضروری است.

واژه‌های کلیدی: استیل‌کولین، آستانه ادراک، قشر بینایی، گیرنده‌های نیکوتینی، میمون ماکاک

مقدمه

سیستم عصبی همواره با انبوهی از ورودی‌های حسی مواجه است، ازاین‌رو به‌صورت پویا ورود و پردازش اطلاعات حسی به مغز کنترل می‌گردد، اطلاعات مهم از میان انبوهی از ورودی‌های حسی انتخاب شده و اطلاعات کم اهمیت نادیده گرفته می‌شود، قوه‌ای شناختی که توجه نامیده می‌شود. توانایی تشخیص[1] و تمایز[2] محرک‌های حسی به‌ویژه هنگامی که محرک حسی ضعیف است و یا در صحنه‌ای مبهم جاسازی شده است، تحت تاثیر حالات هوشیاری و توجه[3] به‌صورت پویا تغییر می‌کند [۱]. استیل‌کولین تنظیم‌کننده عصبی[4] است که می‌تواند با تغییر تحریک‌پذیری و کارایی سیناپسی، مدارات پویای قشری و پردازش‌های حسی را تنظیم کرده و در ادراک حسی و چندین عملکرد شناختی عالی مانند توجه و حالات مغزی نقش کلیدی داشته باشد [۲].

تحت دید طبیعی لازم است به‌طور پویا جریان اطلاعات

[1] Detection
[2] Discrimination
[3] Attention
[4] Neuromodulator

* نویسنده مسئول مکاتبات: asadollahia@um.ac.ir (ORCID: 0000-0002-7915-6846)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

فید فوروارد تالاموسی- قشری[5] و فیدبک قشری- قشری[6] تنظیم شوند و چنین تغییر پویایی با کنترل درجه تاثیر سیناپس‌های فید فوروارد و فیدبک صورت می پذیرد. مطالعات نشان می‌دهند که استیل‌کولین در این تغییر پویا نقش دارد. منبع اصلی استیل‌کولین قشر بینایی از کمپلکس بازال فوربرین[7] (BF) به‌ویژه از نوکلئوس بازالیس[8] (NB) می‌باشد. بر این اساس، لیهمان[9] و همکاران (۲۰۰۳) پس از ایجاد ضایعات بازال فوربرین توسط ساپورین در رت، برخی از اختلالات در حافظه و یادگیری را گزارش کرده‌اند [۳]. دیزنی[10] و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند که رسپتورهای نیکوتینیک حاوی زیر نوع 2β در ورودی‌های تالاموسی که به نورون‌های هرمی قشر بینایی اولیه خاتمه می‌یابند یافت می‌شوند و فعال‌سازی این رسپتورها پاسخ‌های نورونی به محرک‌های بینایی را افزایش داده و آستانه تحریک نورون‌ها را کاهش می‌دهد. آن‌ها همچنین تاثیر مهاری نیکوتین بر پاسخ‌های بینایی را در خارج از لایه قشری که ورودی‌های تالاموسی را دریافت می‌کند، مشاهده کردند و نشان دادند این کاهش پاسخ توسط آنتاگونیست‌های کولینرژیک مهار می‌شود [۴]. در پریمات‌ها تزریق موضعی استیل‌کولین در تعدیل فعالیت نورونی مرتبط با فرایند توجه در قشر بینایی اولیه نقش دارد و آنتاگونیست موسکارینیکی استیل-کولین تاثیرات مرتبط با فرایند توجه را کاهش می‌دهد[۵]. سوما[11] و همکاران (۲۰۱۱) در طی فعال‌سازی موسکارینیکی رسپتورهای استیل‌کولین در قشر بینایی اولیه میمون ماکاک افزایش پاسخ به محرک‌های بینایی را در همه لایه‌های قشری مشاهده کردند [۶]. باتاچاریا[12] و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند فعال‌سازی بازال فوربرین حساسیت به پاسخ‌های بینایی را در قشر بینایی اولیه جوندگان کنترل می‌کند[۷].

باوجوداین‌که استیل‌کولین در فرایند توجه نقش دارد [۸] و قادر به افزایش حساسیت نورون‌ها به استیمولوس‌های حسی شود و همچنین با بهبود سیگنال‌های تالاموسی-قشری پاسخ نورون‌ها به استیمولوس‌های حسی در قشر بینایی اولیه را بهبود می‌بخشد، اما همچنان تاثیر تزریق استیل‌کولین به قشر بینایی بر ادراک محرک‌های بینایی ناشناخته است. شناخت این مکانیسم‌ها در سطح مدارهای نورونی و سلولی لازمه کشف راهکارهایی جهت طراحی و مداخله دارویی در درمان بیماری‌های شناختی مانند نقص توجه می‌باشد. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تزریق آگونیست گیرنده‌های نیکوتینیک استیل‌کولین بر حساسیت ادراکی به محرک‌های بینایی در قشر بینایی اولیه می‌باشد.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد استفاده

در این مطالعه یک میمون نر رزوس (*Macaca mulatta*) باوزن تقریبی ۱۰-۸ کیلوگرم مورد استفاده قرار گرفت. میمون پس از گذراندن دوران قرنطینه و عادت‌کردن به شرایط محیط جدید حیوانخانه، نحوه نشستن در صندلی مخصوص را آموزش دید. برای آزمایشات رفتاری، الکتروفیزیولوژیکی و تزریق دارو، یک پایه سرگیر تیتانیومی و همچنین یک محفظه تیتانیومی (قطر ۱۹ میلی‌متر) در سمت چپ لوب پس سری[13]، بالای شیار کالکارین[14] و در ناحیه قشر بینایی اولیه، تحت بیهوشی ایزوفلوران و در شرایط جراحی استریل بر روی جمجمه کاشته شدند. روش جراحی با جزییات بیشتر در مقاله دیده ور و اسداللهی [۹] توصیف شده است. محل دقیق ایمپلنت‌ها با تصاویر ام آر آی[15] براساس پرینت سه‌بعدی جمجمه حیوان تعیین شد. تمام مراحل مطابق دستورالعمل های مؤسسه بهداشت اروپا برای مراقبت و استفاده از پریمات‌های غیرانسانی و همچنین مطابق با دستورالعمل‌های دانشگاه فردوسی مشهد در مورد کار با حیوانات آزمایشگاهی و با شناسه اخلاق IR.UM.REC.1399.146 انجام شدند.

آزمایشات رفتاری و نمایش محرک‌ها

همه محرک‌ها در یک پس زمینه خاکستری روی یک مانیتور (۲۷ اینچی ال ای دی،۲۰۰ هرتز،۹۰۰ × ۱۶۰۰ پیکسل و به فاصله ۵۰ سانتی‌متر مقابل چشم حیوان) نمایش داده شدند. موقعیت چشم در هر لحظه توسط یک سیستم

[5] Feed-forward/thalamocortical
[6] Feed-back/corticocortical
[7] Basal forebrain (BF)
[8] Nucleus basalis (NB)
[9] Lehman
[10] Desney
[11] Soma
[12] Bhattacharyya
[13] Occipital
[14] Calcarine
[15] Magnetic resonance imaging (MRI)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

دوربین رهگیر چشمی مبتنی بر مادون قرمز (EyeLink1000plus, Canada) با نرخ نمونه‌برداری ۱۰۰۰ هرتز ثبت شد. نرم‌افزار مانکی لاجیک (MonkeyLogic, NIMH, Marylan, USA) که به‌واسطه نرمافزار متلب اجرا می‌شد، داده‌های چشمی را دریافت کرده و با آنالیز محل خیره‌شدن حیوان، نمایش محرک بینایی را کنترل می‌کرد و درصورت درست‌بودن پاسخ، با فعال‌کردن یک پمپ سرنگی به حیوان پاداش می‌داد.

تکلیف رفتاری تثبیت چشم

در این آزمایش یک نقطه تثبیت دایره‌ای[16] (۰/۳ درجه‌ای) با پنجره تثبیت[17] چشم (۲ درجه) در مرکز صفحه مانیتور نمایش داده شد و حیوانات باید پس از آموزش چشم خود را به‌مدت زمان مشخصی (۲ ثانیه) در داخل پنجره ثابت نگه می‌داشتند و درصورت موفقیت در انجام آزمایش یک قطره آبمیوه توسط سیستم پاداش دریافت می‌کردند. به‌این‌ترتیب به‌تدریج حیوانات با نحوه انجام آزمایش آشنا می‌شدند.

تکلیف رفتاری تشخیص

در تکلیف تشخیص، آزمایش با ارائه یک نقطه تثبیت دایره‌ای (۰/۳ درجه) در مرکز صفحه به همراه سه جعبه خالی مربع‌شکل (۳ درجه) در (۳۰- درجه، ۹۰ درجه و ۲۱۰ درجه با شعاع ۴ درجه) و ۴ محرک غیر هدف[18] (گبور با کنتراست ۵۰ درصد) آغاز گردید. پس‌ازاین‌که حیوانات چشم خود را به‌مدت (۳۰۰ میلی‌ثانیه) در یک پنجره تثبیت (۲ درجه) ثابت می‌کردند، یک محرک هدف، که یک گبور[19] با ۵ کنتراست[20] متغیر (بین صفر تا ۴ درصد) بود، در داخل یکی از دو مربع که در دو نیمه بینایی بطور قرینه قرار داشتند به‌مدت (۲۰۰ میلی‌ثانیه) ظاهر می‌شد. سپس محرک هدف و محرک‌های غیر هدف خاموش می‌شدند، و میمون باید چشم خود را در پنجره تثبیت به‌مدت (۲۰۰ میلی ثانیه) حفظ می‌کرد تا زمانی که نقطه تثبیت خاموش می‌شد. با خاموش‌شدن نقطه تثبیت حیوان باید چشم خود را به سمت محل حضور محرک هدف و در صورت نبود محرک هدف به سمت جعبه (۹۰ درجه) حرکت می‌داد و آن را برای حداقل (۱۰۰ میلی‌ثانیه) نگه می‌داشت. توالی و زمان دقیق این تکلیف در شکل ۱ نشان داده شده است.

آزمایشات الکتروفیزیولوژی

سیستم ثبت و اجزای وابسته

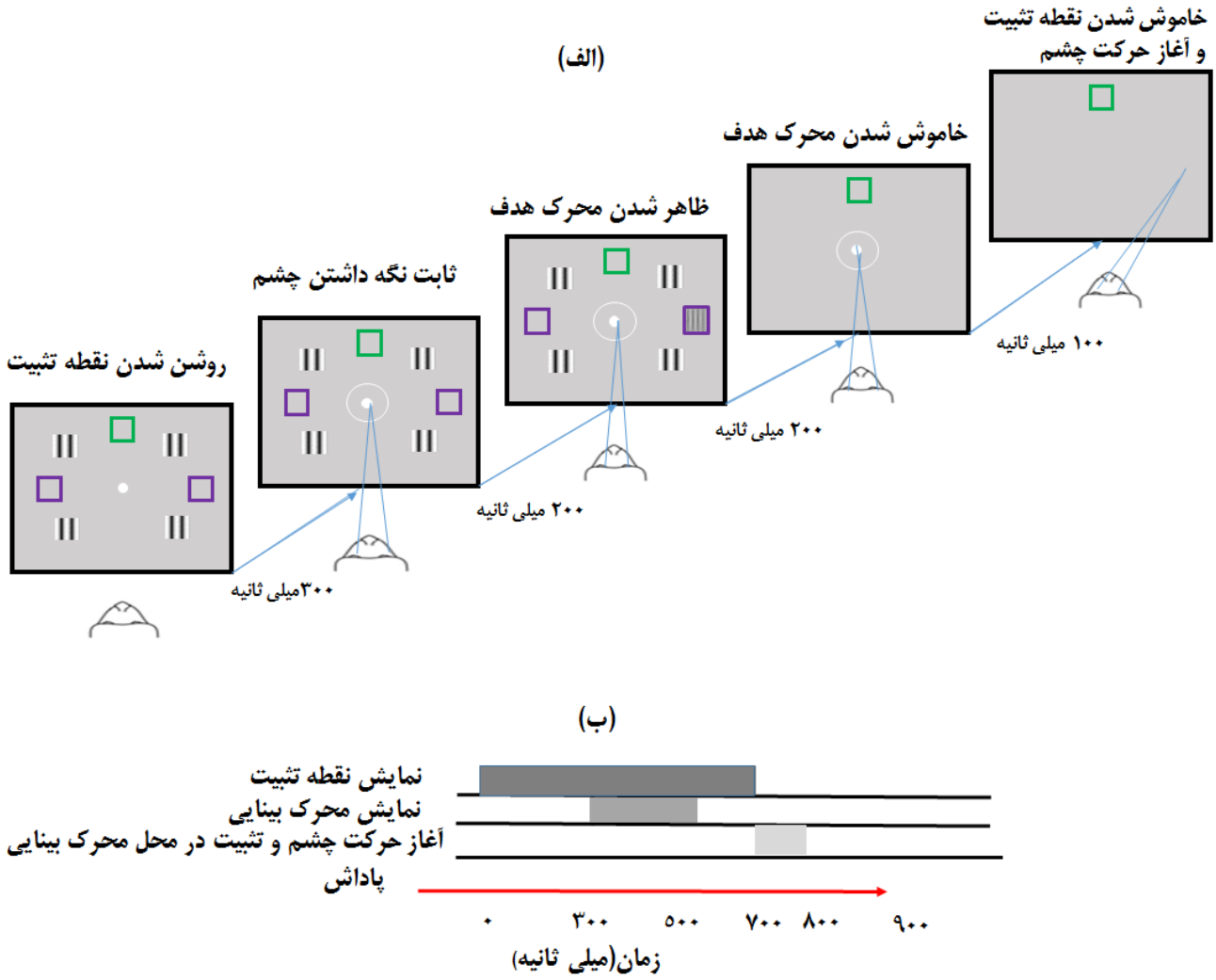
پتانسیل عمل نورون‌ها در قشر بینایی اولیه با استفاده از میکروالکترودهای تنگستن به‌صورت خارج‌سلولی ثبت گردید. الکترود تنگستن (کمپانی اف اچ سی، آمریکا) (مقاومت۱-۰/۲ مگااهم و قطر ۲۰۰ میکرون) بااستفاده‌از یک ماکرودرایو[21] الکتریکی (شرکت زیست کنکاش توس، مشهد، ایران) در قشر مغز قرار گرفت. سیگنال عصبی ۱۰۰۰۰—۵۰۰ برابر تقویت شد، باند ۲۰۰هرتز تا ۵ کیلو هرتز فیلتر شد و توسط سیستم ثبت (شرکت زیست کنکاش توس، مشهد، ایران) روی یک سیستم کامپیوتری ثبت گردید. پس از جداسازی تک نورون‌ها، محل میدان گیرنده[22] و جهت ترجیحی آن‌ها با استفاده از محرک‌های بینایی مورد آزمایش قرار گرفت. مکان و جهت ترجیحی نورون ثبت شده برای بهینه‌سازی مکان و جهت‌گیری محرک‌های هدف در تکلیف رفتاری تشخیص مورد استفاده قرار گرفت.

آزمایشات تعیین میدان گیرنده و جهت ترجیحی نورون‌ها

در این آزمایشات پس از پیداکردن و جداکردن یک نورون با پاسخ بینایی، درحالی‌که میمون به یک نقطه دایره‌ای حدودا (۰/۳درجه‌ای) که در مرکز صفحه نمایش خیره شده بود، یک محرک بینایی مربعی‌شکل کوچک در نیمه راست میدان بینایی[23] (ثبت در نیمکره چپ مغز انجام می‌شد) و در مکان‌های مختلف صفحه نمایش داده می‌شدند. همزمان با نمایش محرک‌ها ثبت نورونی نیز گرفته می‌شد. سپس باتوجه‌به میزان برانگیختگی[24] و پاسخ‌دهی نورون‌ها در هر مکان، ناحیه میدان گیرنده برای نورون‌ها مشخص می‌گردید سپس یک محرک بینایی گبور (متشکل از خطوط موازی و در کنار هم) با جهات

[16] Fixation point
[17] Fixation window
[18] Disteractor
[19] Gabor
[20] Contrast
[21] Macrodrive
[22] Receptive field
[23] Visual field
[24] Firing rate

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



شکل ۱– توالی و زمان‌بندی شماتیک از تکلیف رفتاری تشخیص محرک بینایی. الف) توالی شماتیک از تکلیف رفتاری تشخیص برای محرک بینایی که در سمت راست نمایش داده شده بود. ب) زمان‌بندی تکلیف رفتاری تشخیص محرک بینایی. پس‌ازاین‌که حیوانات چشم خود را به‌مدت ۳۰۰ میلی‌ثانیه ثابت می‌کردند، محرک هدف، به‌مدت ۲۰۰ میلی‌ثانیه ظاهر می‌شد. سپس محرک هدف خاموش می‌شد، و حیوانات باید چشم خود را در پنجره تثبیت به‌مدت ۲۰۰ میلی‌ثانیه حفظ می‌کردند تازمانی‌که نقطه تثبیت خاموش می‌شد. با خاموش‌شدن نقطه تثبیت حیوانات باید چشم خود را به سمت محل حضور محرک هدف حرکت می‌دادند و آن را برای حداقل ۱۰۰ میلی‌ثانیه نگه می‌داشتند و درصورت انجام درست مراحل آزمایش مطابق با زمانبدی پاداش دریافت می‌کردند.

مختلف در داخل میدان بینایی نورون نمایش داده می‌شدند و باتوجه به نرخ برانگیختگی نورون‌ها جهت ترجیحی نورون‌ها مشخص می‌گردید. توالی و زمان‌بندی شماتیک از آزمایش تعیین میدان گیرنده نورون در شکل ۲الف و ترسیم هیستوگرام و نقشه رنگی حاصل از آزمایشات الکتروفیزیولوژیک برای تعیین میدان گیرنده در شکل ۲ب و ۲ج و جهت ترجیحی نورون‌ها در شکل ۲د آمده است. در آزمایش تزریق دارو (که در پایین توضیح داده شده است) یک محرک هدف با جهت ترجیحی نورون و در داخل میدان بینایی نورون مورد مطالعه نمایش داده می‌شد و محرک دیگر بطور قرینه و در نیمه چپ میدان بینایی نمایش داده می‌شد.

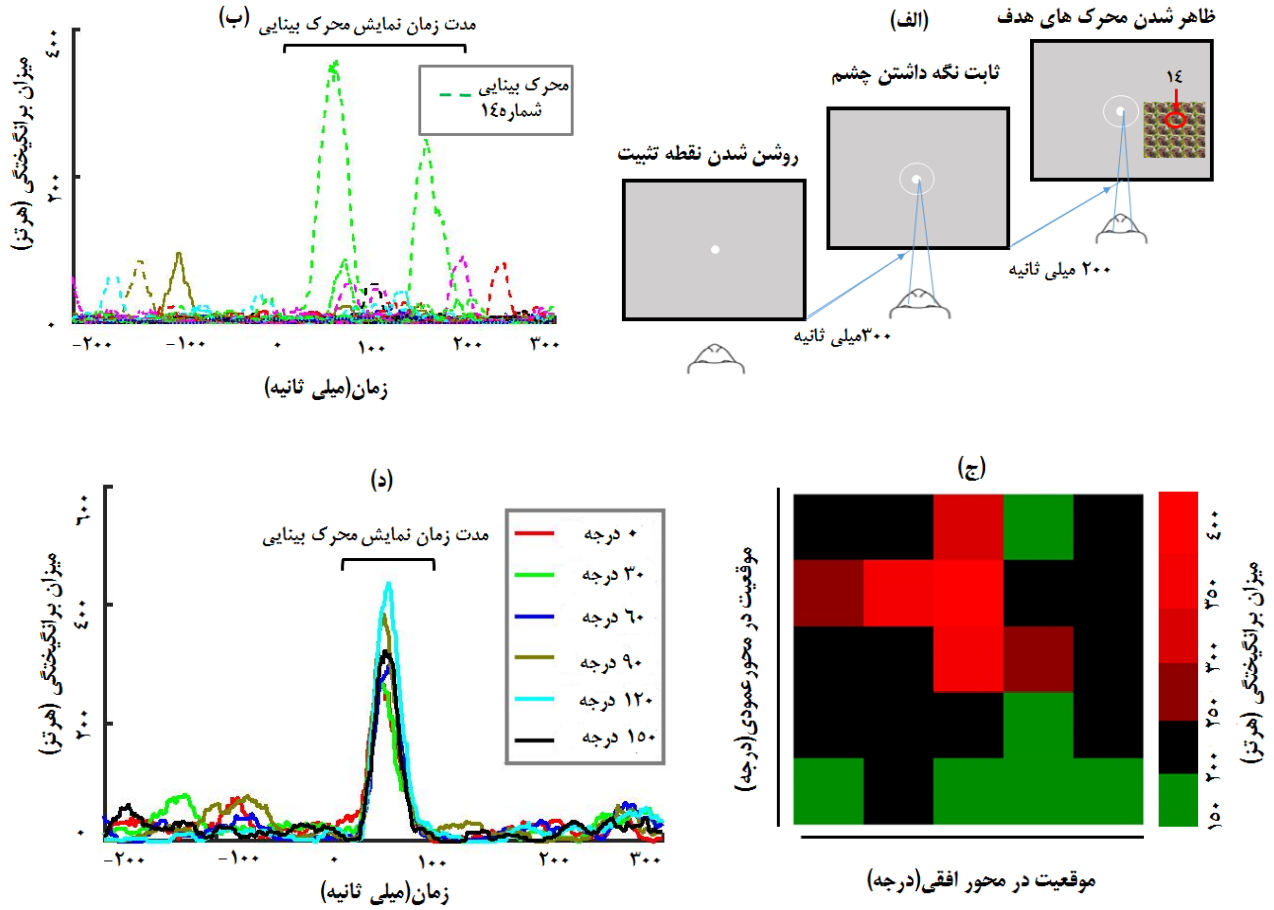
تزریق دارو

سیستم میکروواینجکترود

تزریق موضعی دارو توسط سیستم میکروواینجکترود[25] (آزمایشگاه سیستم‌های بینایی حرکتی، دانشگاه فردوسی مشهد، ایران) صورت گرفت [۱۰]. مدار میکروواینجکترود شامل یک

[25] Microinjectrode

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



شکل ۲- توالی و زمان‌بندی شماتیک از آزمایش تعیین میدان گیرنده نورون و تعیین میدان گیرنده توسط آزمایشات الکتروفیزیولوژیک. الف) در این آزمایش درحالی‌که حیوان بر روی یک نقطه تثبیت که در مرکز صفحه نمایش داده می‌شد چشم خود را ثابت کرده بود، یک محرک بینایی در یکی از ۲۵ مکان مشخص شده در نیمه راست و سمت پایینی میدان بینایی نمایش داده می‌شدند. ب) پاسخ نورون به محرک بینایی در مکان‌های مختلف نشان داده شده است. بیشترین میزان پاسخ نورونی هنگامی که محرک بینایی در مکان شماره ۱۴ (در داخل میدان گیرنده) قرار گرفت، مشاهده شد. ج) نقشه رنگی از میدان گیرنده نورون. در این نقشه با توجه‌به میزان برانگیختگی و پاسخ دهی نورون‌ها در هر مکان، ناحیه حدودی میدان گیرنده برای نورون‌ها براساس نقشه رنگی مشخص گردید. در این نقشه ناحیه میدان گیرنده در مکانی مشخص گردید که دارای رنگ قرمز روشن بود. د) پاسخ نورون به محرک‌های بینایی با جهت مختلف برای تعیین جهت ترجیحی نورون. بیشترین میزان برانگیختگی و پاسخ نورونی هنگامی که جهت‌گیری اجزای میله‌ای‌شکل محرک شبکه‌مانند دارای زاویه ۱۲۰ درجه بود مشاهده شد.

تزریق ها با لوله شیشه‌ای پوشش داده شده با پلی آمید (کمپانی پلی میکرو، آمریکا) انجام می‌شد که ازطریق یک شیر دریچه‌دار (کمپانی لب اسمیت، آمریکا) به یک میکروسرنگ (کمپانی همیلتون، سوئیس) متصل بود. حرکت دارو در داخل تیوب با یک مارکر اندازه‌گیری می‌شد و باتوجه‌به قطر لوله (۱۵۰ میکرومتر) هر یک سانتی‌متر حرکت مارکر حدودا برابر با (۱۷۰ نانولیتر) حرکت دارو به خارج از کانول بود. سمت دیگر لاین تزریق توسط یک محل اتصال تی‌شکل (کمپانی لب اسمیت، آمریکا) به کانول استیل (سایز ۳۲) که روی یک ماکرودرایو الکتریکی (شرکت زیست کنکاش توس، ایران) نصب شده بود متصل بود.

آماده‌سازی و استعمال دارو

آگونیست نیکوتینیک مورد استفاده در این پژوهش نیکوتین هیدروژن تارترات سالت[۲۶](کمپانی سیگما آلدریچ، آمریکا) بود که با (مولاریته ۱۰ میلی‌مولار و پی‌اچ۷) تهیه شده بود [۱۱].

[26] Nicotine hydrogen tartrate salt

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

پس از کانول‌گذاری و گذشت مدت زمان ۳۰ دقیقه، حیوانات آزمایش رفتاری تشخیص محرک بینایی را انجام می‌دادند و پس از موفقیت حیوانات در انجام ۲۵۰ ترایال صحیح و دریافت پاداش (این تعداد در آنالیز آماری به‌عنوان داده‌های کنترل)، درحالی‌که حیوانات مشغول انجام آزمایشات رفتاری بودند، اولین تزریق به‌مدت زمان (۱۰دقیقه) و حجم (۲ میکرولیتر) انجام می‌گرفت. پس از گذشت مدت زمان ۴۵ دقیقه از انجام تزریق اول، تزریق دوم مشابه تزریق اول صورت می‌گرفت و پس از گذشت مدت زمان ۴۵ دقیقه از تزریق دوم آزمایش رفتاری پایان می‌یافت. در بین روزهای انجام آزمایش تزریق دارو، تزریق حلال دارو (سدیم کلراید ۰/۹ درصد) نیز انجام می‌شد. داده‌ها قبل از تزریق دارو یا سالین با داده‌های بعد از تزریق دارو یا سالین آنالیز و مقایسه می‌شدند.

تحلیل آماری

تحلیل‌های آماری توسط نرم‌افزار برنامه‌نویسی متلب[۲۷] (MatlabR2015a) صورت گرفت. در هر روز انجام موفقیت‌آمیز آزمایش تزریق ،۵ محرک‌های بینایی با ۵ کنتراست متفاوت تست شدند. درصد پاسخ صحیح برای هر کنتراست براس سمت راست و چپ جداگانه محاسبه شدند. سپس به داده‌های قبل از تزریق و بعد از تزریق برای سمت راست و چپ بطور جداگانه یک منحنی سیگموئید[۲۸] (y=1+exp(-1*B*(x-a))) برازش شد. در این منحنی، a به‌عنوانه آستانه[۲۹] ادراک، آن مقدار ارزش محرکی که ۷۳ درصد پاسخ صحیح را به‌همراه دارد و B به‌عنوان شیب[۳۰] منحنی برازش شده درنظر گرفته شد و به‌عنوان دو معیار در انجام آنالیزهای آماری استفاده شدند. علاوه‌براین، از دو معیار نرخ حدس[۳۱]، مقدار پاسخ صحیحی که توسط ضعیف‌ترین محرک بینایی که توسط مکانیسم حسی تشخیص داده نمی‌شود، حاصل می‌گردد (کانترست ۰ درصد) و نرخ خطا[۳۲]، مقدار پاسخ ناصحیحی که توسط قوی‌ترین محرک بینایی حاصل می‌گردد (کانترست ۴ درصد) در انجام آنالیزهای آماری استفاده شد.

برای مقایسه گروه‌ها از آزمون تی تست در سطح معنی‌داری ($p < ۰/۰۵$) استفاده شد.

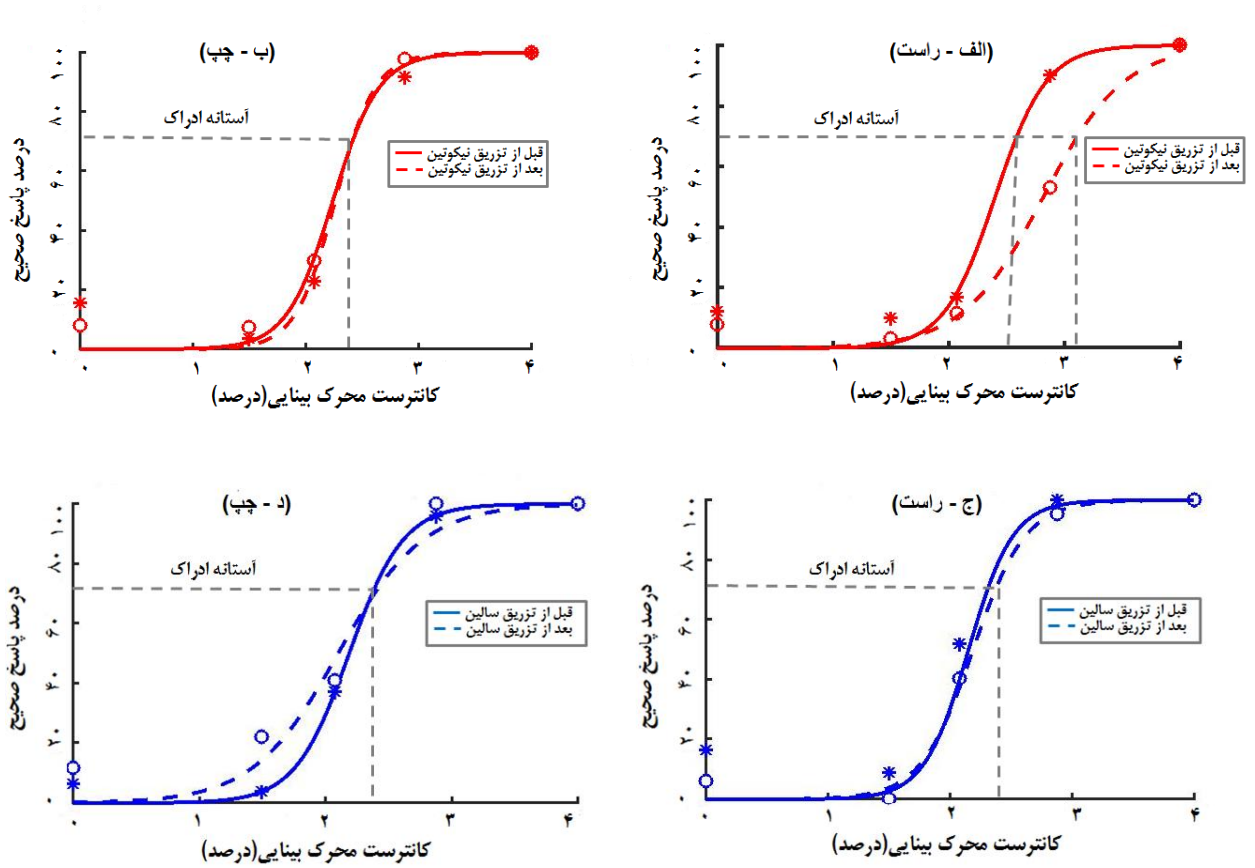
یافته‌ها

در این مطالعه اثر تزریق نیکوتین به‌داخل قشر بینایی اولیه بر حساسیت ادراکی میمون به محرک‌های بینایی دایره‌ای شکل و مواج (گبور با کانترست متغیر) بررسی شد. ابتدا میدان گیرنده نورون‌های محل تزریق و سپس با اندازه‌گیری پاسخ نورون‌ها به محرک‌های بینایی با جهت‌های مختلف، جهت مطلوب برای نورون‌های محل تزریق مشخص شد. همانطور که در بالا توضیح داده شد، پس از خیره‌شدن حیوان به وسط مانیتور، یک محرک در داخل میدان گیرنده و یا به‌طور قرینه در نیمه مقابل میدان بینایی نمایش داده می‌شد و حیوان باید با حرکات چشمی وجود محرک‌های بینایی را گزارش می‌کرد تا پاداش دریافت کند. درصورتی‌که هیچ محرکی نمایش داده نمی‌شد حیوان باید به یک مربع توخالی کمرنگ در بالای مانیتور خیره می‌شد تا پاداش دریافت کند.

حیوان تقریبا حضور همه محرک‌ها با کنتراست بالا را گزارش می‌کرد، درحالی‌که درصد اندکی از محرک‌های با کنتراست پایین توسط حیوان گزارش می‌شد. در هر جلسه، انجام آزمایش ابتدا حساسیت ادراکی قبل از تزریق نیکوتین اندازه‌گیری می‌شد (داده‌ها و منحنی خط توپر نمودار ۱الف و ۱ب) و مجدد پس از تزریق نیکونین ازمایش تکرار می‌شد. نمودار ۱الف منحنی سایکومتریک برای تشخیص محرک‌های بینایی نمایش داده شده در نیمه راست میدان بینایی را قبل و بعد از ترزیق نشان می‌دهد (تزریق به نیمکره چپ مغز انجام شده است). همانطور که واضح است، تزریق نیکوتین برخلاف انتظار منحنی سایکومتریک را به سمت راست و لذا آستانه ادراکی میمون را افزایش می‌هد (قبل از تزریق: ۲/۲۲؛ بعد از تزریق: ۳/۰۷)، بدون‌این‌که بر شیب منحنی سایکومتریک (شیب قبل از تزریق: ۳/۱۳؛ بعد از تزریق: ۳/۶۵) و حد پایینی (قبل از تزریق: ۱۷/۴۷؛ بعد از تزریق: ۱۳/۳۱) و حد بالایی (قبل از تزریق: ۱۰۰؛ بعد از تزریق: ۹۷/۹۱) آن اثر معنی‌داری داشته باشد. یکی از دلایل افزایش استانه ادراکی می‌تواند اختلال در عملکرد قشر به‌دلیل تزریق یک مایع خارجی به‌داخل مغز باشد. برای کنترل‌کردن این اثر در تعدادی از جلسات آزمایش سرم فیزیولوژیک به‌داخل قشر بینایی اولیه

[27] Matlab
[29] Sigmoide
[30] Threshold
[31] Slope
[32] Guss rate
[33] Lapse rate

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

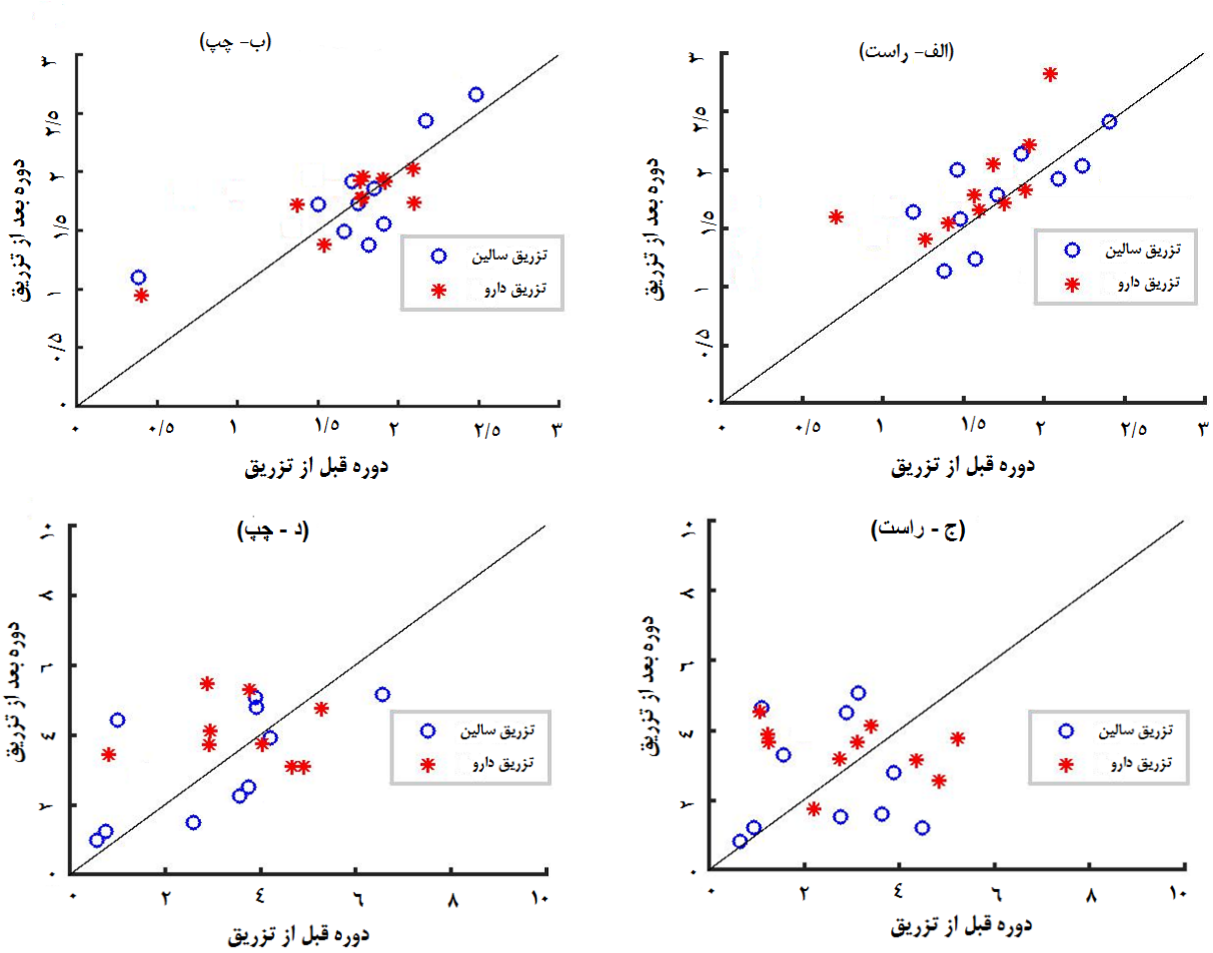


نمودار ۱- منحنی سایکومتریک و نمایش آستانه ادراک (خط چین خاکستری). الف) منحنی سایکومتریک برای محرک‌های بینایی (کانترست ۰ تا ۴) نمایش داده شده در سمت راست، در انجام آزمایش یک جلسه تزریق نیکوتین برای دوره قبل (خطوط قرمز ممتد) و بعد از تزریق (خطوط قرمز خط چین) و نمایش آستانه ادراک که پس از تزریق جابجایی نمودار به سمت راست را نشان می‌دهد. ب) منحنی سایکومتریک برای محرک‌های بینایی نمایش داده شده در سمت چپ و نمایش آستانه ادراک که پس از تزریق تغییری در جابجایی نمودار سایکومتریک مشاهده نمی‌شود. ج و د) منحنی سایکومتریک در انجام یک جلسه آزمایش تزریق سالین برای محرک‌های بینایی نمایش داده شده در سمت راست و چپ، که پس از تزریق تغییری در جابجایی نمودار مشاهده نمی‌شود.

تزریق شد و همانطور که در نمودار ۱ج و ۱د مشخص است، تزریق سرم فیزیولوژیک اثری بر عملکرد ادراکی میمون نداشته است. علاوه‌براین، ترسیم منحنی سایکومتریک و آنالیزهای آماری برای مقادیر آستانه ادراک برای محرک‌های بینایی نمایش داده شده در نیمه چپ میدان بینایی نیز انجام گرفت و همانطورکه در شکل نمودار ۱ب مشخص است، تزریق نیکوتین (که به‌داخل نیمه سمت چپ انجام شده است) تاثیری بر روی آستانه ادراکی میمون (قبل از تزریق: ۲/۲۹؛ بعد از تزریق: ۲/۳۳)، یا شیب منحنی (قبل از تزریق: ۲/۹؛ بعد از تزریق: ۳/۵)، یا حد پایینی (قبل از تزریق: ۱۸/۳۸؛ بعد از تزریق: ۱۲/۹۴) و یا حد بالایی منحنی (قبل از تزریق: ۱۰۰؛ بعد از تزریق: ۱۰۰) در محرک نمایش داده شده در سمت چپ نداشته است. این مشاهدات حاکی از این است که در این جلسه آزمایش تزریق نیکوتین به مغز باعث افزایش آستانه ادراکی بدون تاثیر بر دیگر پارامترهای ادراکی شده است.

اثر تزریق نیکوتین به قشر بینایی بر حساسیت ادراکی میمون در ۱۰ جلسه ازمایش و اثر تزریق سالین در۱۰ جلسه ازمایش تکرار شد. سپس منحنی‌های سایکومتریک به داده‌ها برازش شد و استانه ادراکی، شیب، حد بالایی و حد پایینی استخراج گردید. تزریق نیکوتین آستانه ادراک میمون برای محرک‌های بینایی نمایش داده شده در نیمه راست میدان بینایی را به‌طور معنی‌داری افزایش داد (قبل از تزریق:۰/۱۲ ± ۱/۴۹؛ بعد از تزریق: ۰/۰۷ ± ۲/۱۶؛ n ۱۰ , $p < ۰/۰۵$ = نمودار ۲ الف، داده‌های قرمزرنگ) درحالی‌که اثر معنی‌داری بر آستانه ادراکی میمون از محرک‌های نمایش داده شده در سمت چپ نداشت (قبل از تزریق:۰/۱۲± ۱/۵۲؛ بعد از تزریق: ۰/۰۳± ۱/۶۱؛ n= ۱۰ , $p > ۰/۰۵$ نمودار ۲ب، داده‌های قرمزرنگ). تزریق سالین اثری بر آستانه ادراکی

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



نمودار ۲- اثر تزریق نیکوتین بر آستانه ادراک محرک‌های بینایی و شیب منحنی سایکومتریک در آزمایش تزریق نیکوتین (۱۰ روز) و سالین (۱۰ روز). الف) برای محرک‌های بینایی نمایش داده شده در سمت راست اختلاف معنی‌داری ($p < ۰/۰۵$) بین دوره قبل و پس از تزریق برای آستانه ادراک مشاهده می‌شود. ب) برای محرک‌های بینایی نمایش داده شده در سمت چپ اختلاف معنی‌داری ($p > ۰/۰۵$) مشاهده نمی‌شود. ج و د) برای محرک‌های بینایی نمایش داده شده در سمت راست و چپ اختلاف معنی‌داری ($p > ۰/۰۵$) را بین دوره قبل و پس از تزریق برای شیب منحنی مشاهده نمی‌دهد.

میمون از محرک نمایش داده شده در سمت راست (قبل از تزریق:۰/۵۶ ± ۱/۰۱؛ بعد از تزریق: ۰/۵۰ ± ۱/۲۸؛ n = ۱۰, $p > ۰/۰۵$ نمودار ۲ الف ، داده های آبی‌رنگ) یا چپ (قبل از تزریق: ۰/۵۹ ± ۱/۰۶؛ بعد از تزریق: ۰/۴۴ ± ۱/۴۱؛ n=۱۰, $p > ۰/۰۵$ نمودار ۲ب، داده‌های آبی‌رنگ) نداشت. این آنالیز نشان می‌دهد فعال‌کردن گیرنده‌های نیکوتینی در قشر اولیه حساسیت ادراکی میمون را کاهش داده است درحالی‌که تزریق سالین اثری بر استانه آدراکی نداشته است.

اثر تزریق نیکوتین و سالین بر شیب منحنی سایکومتریک را نیز تحلیل کردیم. شیب منحنی سایکومتریک شاخص قدرت تشخیص تغییر در شدت محرک توسط آزمودنی می‌باشد و شیب بیشتر بیانگر قدرت تمیز تغییرات کوچکتر می‌باشد. تزریق نیکوتین اثر معنی‌داری بر شیب منحنی برای محرک‌های بینایی نمایش داده شده در نیمه راست میدان بینایی (قبل از تزریق: ۰/۴۸ ± ۲/۹۵؛ بعد از تزریق: ۰/۲۵ ± ۳/۴۳؛ n = ۱۰, $p > ۰/۰۵$ نمودار ۲ج، داده‌های قرمزرنگ) یا برای محرک‌های نمایش داده شده در سمت چپ میدان بینایی نداشت (قبل از تزریق: ۳۲/ ±۰ ۳/۱۹؛ بعد از تزریق: ۰/۴۰ ± ۳/۷۳؛ n = ۱۰ , $p > ۰/۰۵$ نمودار ۲د، داده‌های قرمزرنگ). تزریق سالین نیز اثر معنی‌داری بر شیب منحنی برای محرک‌های بینایی نمایش داده شده در نیمه راست میدان بینایی (قبل از تزریق: ۰/۳۷ ± ۲/۷۲؛ بعد از تزریق: ۰/۵۳ ± ۳/۱۹؛ n = ۱۰ , $p > ۰/۰۵$ نمودار ۲ج، داده‌های آبی رنگ) یا برای محرک‌های نمایش داده شده در سمت چپ میدان

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

جدول ۱- داده‌های آماری برای معیار حد پایینی و حد بالایی

معیار			میانگین و انحراف معیار		p	n
			قبل تزریق	بعد تزریق		
حد پایینی (نرخ حدس)	نیکوتین	راست	۱۴/۵۱ ± ۴	۱۳/۰۱ ± ۱/۶	>۰/۰۵	۱۰
		چپ	۱۵/۲۵ ± ۴/۰۵	۱۱/۸۴ ± ۱/۴	>۰/۰۵	۱۰
	سالین	راست	۱۸/۷۳ ± ۸/۶۳	۲۵/۱۶ ± ۸/۷۷	>۰/۰۵	۱۰
		چپ	۲۲/۶۲ ± ۸/۱۱	۲۰/۹۵ ± ۸/۷۲	>۰/۰۵	۱۰
حد بالایی (نرخ خطا)	نیکوتین	راست	۹۹/۴۱ ± ۰/۵۸	۹۹/۰۵ ± ۰/۴۰	>۰/۰۵	۱۰
		چپ	۱۰۰ ± ۰	۱۰۰ ± ۰	-	۱۰
	سالین	راست	۹۸/۳۳ ± ۱/۱۷	۹۹/۵۱ ± ۰/۴۸	>۰/۰۵	۱۰
		چپ	۱۰۰ ± ۰	۹۹/۵۵ ± ۰/۴۴	>۰/۰۵	۱۰

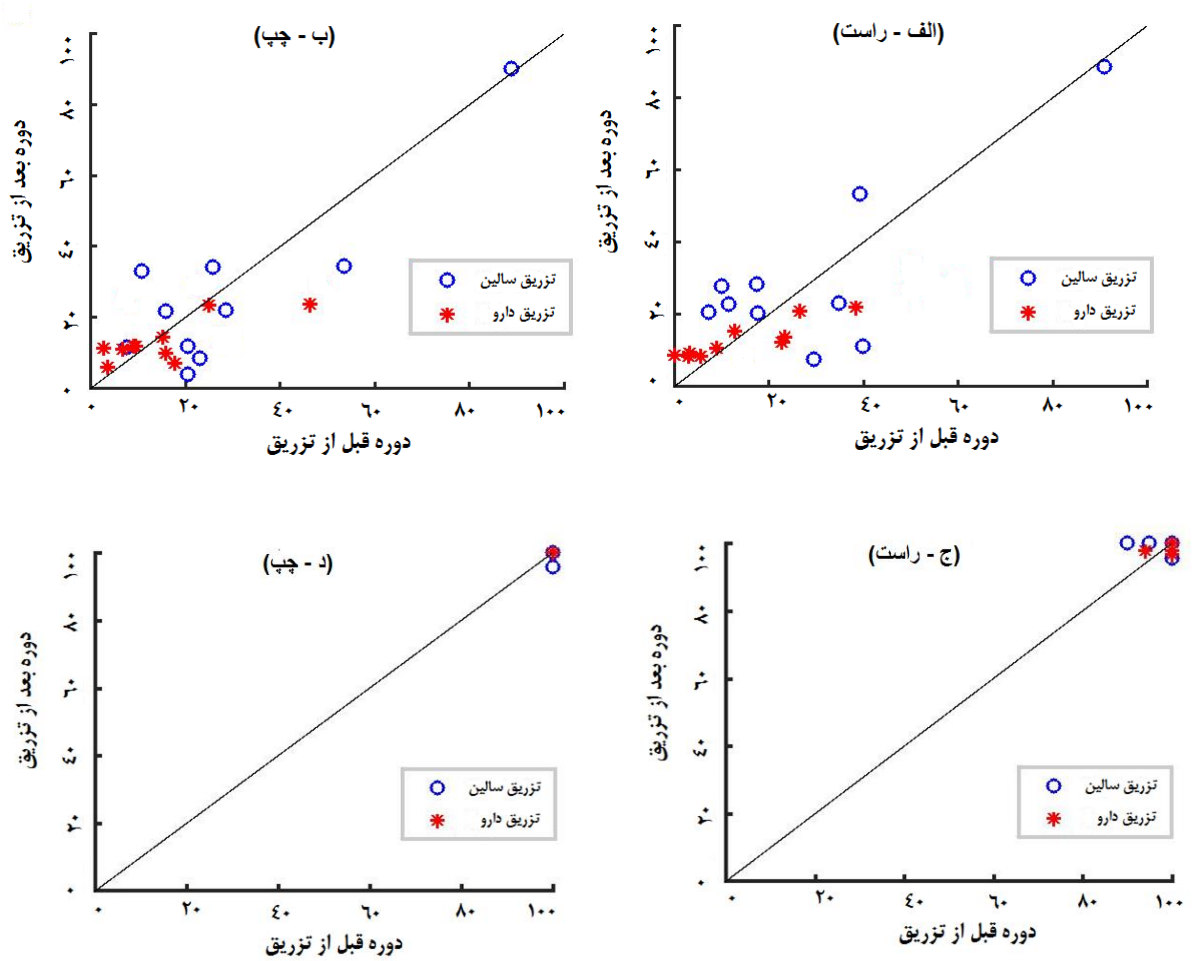
بینایی نداشت (قبل از تزریق: ۰/۴۸ ± ۳/۱۱؛ بعد از تزریق: ۰/۵۰ ± ۳/۷۴؛ $p > ۰/۰۵$, n = ۱۰ نمودار ۲ج، داده‌های آبی‌رنگ) . بنابراین می‌توانیم نتیجه بگیریم نیکوتین بر قدرت تمیز کنتراست محرک بینایی اثری نداشته است.

معیار حد پایینی (نرخ حدس)، که مقدار پاسخ صحیحی می‌باشد که با ضعیف‌ترین محرک بینایی که توسط آزمودنی تشخیص داده نمی‌شود، حاصل می‌گردد (گبور با کانترست ۰ درصد) و معیار حد بالایی (نرخ خطا)، که مقدار پاسخ ناصحیحی می‌باشد که با قوی‌ترین محرک بینایی حاصل می‌گردد (گبور با کانترست ۴ درصد) از منحنی‌های سایکومتریک استخراج و تحلیل شدند. تزریق نیکوتین و یا سالین هیچکدام اثر معنی‌داری بر این دو معیار برای محرک‌های بینایی نمایش داده شده در نیمه راست و یا چپ میدان بینایی نداشتند. خلاصه داده‌ها و آنالیز آماری برای این دو معیار در جدول ۱ و نمودار ۳ آمده است.

بحث

براساس شواهد نوروفیزیولوژیکی [۱۲]، فارماکولوژیکی [۴] و آناتومیکی [۴] یکی از گزینه‌های محتمل برای کنترل پویای ورودی‌های بینایی به قشر، سیناپس تالاموس به قشر در ناحیه بینایی اولیه و با وساطت گیرنده‌های استیل‌کولین می‌باشد. در مطالعات مذکور، فعال‌کردن گیرنده‌های نیکوتینی باعث تقویت پاسخ نورونی در اکثر نورون‌ها و مهار گیرنده‌های نیکوتینی باعث تضعیف فعالیت نورونی در اکثر نورون‌ها می‌شود. همچنین خاموش‌کردن سیستم کولینرژیک در قاعده مغز پیشین باعث تضعیف پاسخ نورون‌ها در قشر می‌شود. غیرفعال‌کردن نورون‌های کولینرژیک در مغز میانی نیز باعث کاهش پاسخ در برجستگی‌های فوقانی می‌شود. در این مطالعه، برای اولین بار به ارزیابی اثر تزریق اگونیست نیکوتینیک استیل‌کولین (نیکوتین) به قشر بینایی بر حساسیت ادراکی به محرک‌های بینایی در سطح رفتاری پرداختیم. ولی برخلاف انتظار تزریق نیکوتین باعث افزایش آستانه ادراکی شد. چند سناریو می‌تواند این مشاهده را توضیح دهد: نخست، به‌دلیل توزیع متفاوت رسپتورهای کولینرژیک در ۶ لایه قشری تحریک رسپتورهای نیکوتنیک و موسکارینیک امکان تفکیک اثرات متفاوت مرتبط با انتقال کولینرژیک را فراهم می‌آورد [۱۷-۱۳]. دیزنی و همکاران (۲۰۰۷) پس از رنگ‌آمیزی رسپتورهای استیل‌کولین و کاربرد یونتوفرتیک آن در قشر بینایی اولیه پریمات‌ها نشان دادند که نیکوتین با فعال‌کردن گیرنده‌های نیکوتینیک حاوی زیر نوع $2\beta\ 4\alpha$ بر روی سیناپس‌های فید فوروارد تالاموسی- قشری در لایه 4c قشری رهایش گلوتامات را تشدید کرده و کارایی ورودی‌های تالاموسی- قشری را بالا می‌برد [۴]. علاوه‌براین، در خارج از این لایه، نورون‌های واسطه گابا ارژیک حاوی سوماتوستاتین/کالبیندین، گیرنده‌های نیکوتینیک حاوی زیر نوع 2β را بیان می‌کنند [۱۸]. این نورون‌ها دندریت سلول‌های هرمی را هدف قرار می‌دهند و منجربه کاهش

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



نمودار ۳- اثر تزریق نیکوتین بر میزان نرخ حدس و نرخ خطا در آزمایش تزریق نیکوتین (۱۰ روز) و سالین (۱۰ روز). الف و ب) بررسی اثر تزریق نیکوتین بر میزان نرخ حدس برای محرک‌های بینایی نمایش داده شده در سمت راست و چپ که اختلاف معنی‌داری ($p < ۰/۰۵$) را بین دوره قبل و پس از تزریق نشان نمی‌دهد. ج و د) بررسی اثر تزریق نیکوتین بر میزان نرخ خطا برای محرک‌های بینایی نمایش داده شده در سمت راست و چپ که اختلاف معنی‌داری ($p < ۰/۰۵$) را بین دوره قبل و پس از تزریق نشان نمی‌دهد.

درجه تاثیر سیناپس‌های فیدبک قشری- قشری می‌شوند [۱۹]. برهمین‌اساس، نشان داده شده است که فعال‌سازی آپتوژنتیکی نورون‌های واسطه گابا ارژیک حاوی سوماتوستاتین/کالبیندین[۳۳] در قشر بینایی اولیه حساسیت به محرک‌های بینایی را کاهش می‌دهد[۲۰]. سوما و همکاران (۲۰۱۱) در طی فعال‌سازی موسکارینیکی رسپتورهای استیل‌کولین در قشر بینایی اولیه پریمات‌ها افزایش پاسخ به محرک‌های بینایی را در همه لایه‌های قشری مشاهده کردند[۶]. باتوجه‌به وجود گیرنده‌های کولینرژیکی بر روی چندین نوع نورون تحریکی و مهاری در قشر و همچنین وجود چندین تیپ گیرنده کولینرژیکی با افینیته مختلف برای آگونیست‌های مختلف کولینرژیکی، احتمالا یک دوز بهینه باعث افزایش حساسیت در سطح رفتاری می‌شود که در این مطالعه احتمالا دوز استفاده شده خارج از محدوده بهینه بوده است آورد [۴، ۱]. همچنین تزریق انجام شده به‌صورت تزریق حجمی و در بازه زمانی نسبتا طولانی انجام شده است و احتمالا باعث غیرفعال‌شدن گیرنده‌های نیکوتینی شده و اثر معکوس مشاهده شده است [۲۲]. باتوجه‌به این مشاهدات، برای درک نقش گیرنده‌های کولینرژیکی در سیناپس تالاموسی-قشری استفاده از چندین دوز و چندین اگونیست و آنتاگونیست مختلف و همچنین در بازه‌های زمانی مختلف ضروری به‌نظر میرسد.

[32] Somatostatin/Calbindin

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

نتیجه‌گیری

گیرنده‌های استیل‌کولین قشری در تنظیم حساسیت ادراکی محرک‌های بینایی نقش دارد ولی جهت درک دقیقتر اثر آن بررسی اثر اگونیست‌ها و انتاگونیست‌های مختلف کولینرژیک و با دوزهای مختلف پیشنهاد می‌شود.

سپاسگزاری

نویسندگان سپاسگزار معاونت پژوهشی دانشگاه فردوسی به خاطر حمایتشان از این تحقیق می‌باشند.

ملاحظات مالی

نویسندگان برای این مقاله از هیچ موسسه‌ای کمک مالی دریافت نکرده‌اند.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

س.خ.: طراحی آزمایشات، جمع‌آوری و آنالیز داده‌ها و نگارش مقاله؛ ع.ا.: طراحی آزمایشات، طراحی و آنالیز داده‌ها و نگارش مقاله.

فهرست منابع

[1] Goldberg ME, Wurtz RH, Activity of superior colliculus in behaving monkey. II. Effect of attention on neuronal responses. ***J Neurophysiol*** 35(1972) 560–574.

[2] Picciotto MR, Higley MJ, Mineur YS, Acetylcholine as a neuromodulator: Cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. ***Neuron*** 76 (2012) 116–129.

[3] Lehmann O, Grottick A J, Cassel J C, Higgins GA, A double dissociation between serial reaction time and radial maze performance in rats subjected to 192 IgG-saporin lesions of the nucleus basalis and/or the septal region. ***Eur J Neurosci*** 18 (2003) 651–666.

[4] Disney AA, Aoki C, Hawken MJ, Gain modulation by nicotine in macaque V1. ***Neuron*** 56 (2007) 701–713.

[5] Herrero JL, Roberts MJ, Delicato LS, Gieselmann MA, Dayan P, Thiele A, Acetylcholine contributes through muscarinic receptors to attentional modulation in V1. ***Nature*** 454 (2008)1110–1114.

[6] Soma S, Shimegi S, Osaki H, Sato H, Cholinergic modulation of response gain in the primary visual cortex of the macaque. ***J Neurophysiol*** 107 (2011) 283–291.

[7] Bhattacharyya A, Veit J, K Robert, B Igor, Rainer G, Basal forebrain activation controls contrast sensitivity in primary visual cortex. ***BMC Neurosci*** (2013) 14–55.

[8] Harati H, Barbelivien A, Cosquer B, Majchrzak M, Cassel J C, Selective cholinergic lesions in the rat nucleus basalis magnocellularis with limited damage in the medial septum specifically alter attention performance in the five-choice serial reaction time task. ***J Neurosci*** 153 (2008) 72–83.

[9] Didehvar F, Asadollahi A, Investigating the effect of reward on saccadic eye movement parameters in macaque monkeys. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 6 (2022) 61-72 [in Persian].

[10] Noudoost B, Moore T, A reliable microinjectrode system for use in behaving monkeys**.** ***J Neurosci Methods*** 194 (2011) 218–223.

[11] Matta SG, Balfour DJ, Guidelines on nicotine dose selection for in vivo research. ***Psychopharmacol*** 190 (2007) 269–319.

[12] Kang JI, Vaucher E, Cholinergic pairing with visual activation results in long term enhancement of visual evoked potentials. ***PLoS One*** 4 (2009) 59-95.

[13] Sillito AM, Kemp JA, Cholinergic modulation of the functional organization of the cat visual cortex. ***Brain Res*** 289 (1983) 143–155.

[14] Sato H, Hata Y, Masui H, Tsumoto TA, Functional role of cholinergic innervation to neurons in the cat visual cortex. ***J Neurophysiol*** 58 (1987) 765–780.

[15] Murphy PC, Sillito AM, Cholinergic enhancement of direction selectivity in the visual cortex of the cat. ***J Neurosci*** 40 (1991) 13–20.

[16] Zinke W, Roberts MJ, Guo K, McDonald JS, Robertson R, Thiele A, Cholinergic modulation of response properties and orientation tuning of neurons in primary visual cortex of anaesthetized Marmoset monkeys. ***Eur Neurosci*** 24 (2006) 314–328.

[17] Roberts MJ, Thiele A, Spatial integration and its moderation by attention and acetylcholine. ***Front Biosci*** 13 (2008) 3742–3759.

[18] Freund TF, Gulyas AI, GABAergic interneurons containing calbindin D28K or somatostatin are major targets of GABAergic basal forebrain afferents in the rat neocortex. ***Comp Neurol*** 314 (1991) 187–199.

[19] Atallah BV, Bruns W, Carandini M, Scanziani M, Parvalbumin-expressing interneurons linearly transform cortical responses to visual stimuli. ***Neuron*** 73 (2012) 159–170.

[20] Wilson NR, Runyan CA, Wang FL, Sur M, Division and subtraction by distinct cortical inhibitory networks in vivo. ***Nature*** 488 (2012) 343–348.

[21] Herrero JL, Roberts MJ, Delicato LS, Gieselmann MA, Dayan P, Thiele A, Acetylcholine contributes through muscarinic receptors to attentional modulation in V1. ***Nature*** 454 (2008) 1110–1114.

[22] Sarter M, Parikh V, Howe WM, Phasic acetylcholine release and the volume transmission hypothesis: time to move on. ***Nature Rev Neurosci*** 10 (2009) 383–390.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

Research paper

Roles of Nicotinic Acetylcholine receptors in primary visual cortex on perceptual sensitivity in macaque monkeys

Somayeh Khalessi, Ali Asadollahi*

Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

Received: 28 June 2022 Accepted: 16 Augus 2022

Abstract

Background and Aim: Cortical cholinergic transmission is crucial for higher cognitive functions like attention, and cognitive impairments like Alzheimer' disease coincides by abnormal cholinergic system. Physiological and pharmacological observations suggest that acetylcholine at the thalami-cortical synapse mediates dynamic control of visual input to the cortex. In this study we investigated roles of nicotinic acetylcholine agonists on perceptual sensitivity in primary visual cortex in macaque monkeys.

Methods: Experiments performed on a male rhesus macaque (weighing 8-10 kg). After implanting a titanium head-holder, the animal trained in a detection task. First, we determined receptive location of the injection site by electrophysiological recordings. Then we injected nicotine using a microinjectrode system.

Results: Nicotinic acetylcholine agonist, Nicotine, significantly increased detection threshold of visual stimuli.

Conclusion: Primary cortical nicotinic acetylcholine receptors are involved in modulating perceptual sensitivity n a detection task. Understanding roles of thalamocortical acetylcholine receptors is fundamental to understanding sensory perception in normal and cognition-impaired people.

Keywords: Acetylcholine, Perceptual threshold, Visual cortex, Nicotinic receptors, Macaque monkey

Please cite this article as follows:

Khalessi S, Asadollahi A, Roles of Nicotinic Acetylcholine receptors in primary visual cortex on perceptual sensitivity in macaque monkeys. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 6 (2022) 140-151.

*Corresponding author: asadollahia@um.ac.ir (ORCID: 0000-0002-7915-6846)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]