

بررسی کارایی دو تست چرخش و Swing در ارزیابی عدم تقارن حرکتی در موشهای صحرایی نیمه پارکینسونی

مهرداد روغنی Ph.D.*، ژیلا بهزادی Ph.D.*، توراندخت بلوچ نژاد مجرد Ph.D.*

* دانشگاه شاهد، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

* دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

* دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

† تهران، صندوق پستی ۷۴۳۵-۱۴۱۵۵، دانشکده پزشکی شاهد، گروه فیزیولوژی

چکیده

هدف: مدل‌های حیوانی بیماری پارکینسون با آسیب ناقص سیستم دوپامینرژیک نیکرواستریاتال برای ارزیابی روشهای درمانی بسیار مناسب می‌باشند. در این رابطه اگرچه به طور متداول از رفتار چرخشی بدنبال تجویز داروهای دوپامینرژیک استفاده می‌شود، ولی به علت بروز پدیده حساسیت استفاده از یک تست صرفاً رفتاری که حیوان را بدون تجویز دارو مورد ارزیابی قرار دهد معرف بهتری از پاسخ طبیعی حیوان خواهد بود. لذا تحقیق حاضر میزان کاربرد تست سوئینگ را در مدل اولیه (Early) بیماری مورد بررسی قرار می‌دهد.

مواد و روشها: ۳۰ عدد موش صحرایی نیز به طور تصادفی به دو گروه کنترل (Sham-operated) و ضایعه دیده (Lesion) تقسیم شدند. در این بررسی مدل اولیه بیماری پارکینسون توسط تزریق استریوتاکسیک ۱۲/۵ میکروگرم ۶-هیدروکسی دوپامین به داخل استریاتوم طرف چپ ایجاد گردید. رفتار چرخشی بدنبال تزریق آپومورفین در طی یک ساعت و رفتار سوئینگ به مدت ۴۵ ثانیه یک هفته قبل از جراحی و در هفته‌های دوم و چهارم پس از جراحی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج بررسیهای رفتاری نشان می‌دهد که در هفته‌های دوم و چهارم پس از جراحی، آپومورفین موجب بروز رفتار چرخشی به سمت مقابل ناحیه آسیب دیده در مقایسه با گروه کنترل می‌گردد که این تفاوت معنی دار است ($P < 0.0001$). به علاوه، با انجام تست سوئینگ تفاوت معنی دار بین دو گروه کنترل و ضایعه دیده در هفته‌های دوم ($P < 0.01$) و چهارم ($P < 0.056$) مشاهده گردید. با انجام آنالیز همبستگی بین تعداد چرخش و سوئینگ در دو گروه کنترل و ضایعه دیده، رابطه معنی دار فقط در هفته دوم ($r = 0.52$) به دست آمد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد که کارایی تست سوئینگ در ارزیابی میزان عدم تقارن حرکتی در مدل اولیه و یکطرفه بیماری پارکینسون، در حد متوسط و کمتر از کارایی تست متداول چرخش القاء شده بر اثر داروهای دوپامینرژیک است. بنابراین به منظور به حداقل رساندن پدیده حساسیت به داروهای دوپامینرژیک استفاده از تست سوئینگ به صورت متناوب با تست رفتار چرخشی بدنبال تجویز آگونیستهای دوپامینرژیک (آپومورفین و آمفتامین) در مدل اولیه بیماری پارکینسون، توصیه می‌گردد.

کل واژگان: تست سوئینگ، رفتار چرخشی، بیماری پارکینسون، ۶-هیدروکسی دوپامین، موش صحرایی

مقدمه

آسیب یک طرفه سیستم دوپامینرژیک نیگرواستریاتال به دنبال تزریق داخل استریاتال ۶- هیدروکسی دوپامین به عنوان مدل معتبر بیماری پارکینسون شناخته شده است که این عمل موجب کاهش تدریجی در میزان دوپامین استریاتوم و تنظیم افزایشی گیرنده‌های دوپامینرژیک پس سیناپسی می‌گردد. این تغییرات منجر به ایجاد عدم تقارن عملکردی - حرکتی می‌گردد که به طور متداول توسط القا چرخش به همان طرف (ایسی لترال) و به سمت مقابل (کونترالترال) به ترتیب توسط آگونیستهای دوپامینرژیک با اثر مستقیم (آپومورفین) و با اثر غیر مستقیم (آمفتامین) و اندازه‌گیری کمی این چرخشها قابل ارزیابی است (۱، ۲، ۳). با این وجود، رخداد پدیده حساسیت به دنبال تجویز مکرر این داروها به ویژه آپومورفین در درازمدت تفسیر رفتار چرخشی را با اشکال مواجه می‌کند. به علاوه، رفتار چرخشی مشاهده شده یک پاسخ فارماکولوژیک به حساب می‌آید. بنابراین یافتن یک پارامتر صرفاً رفتاری در حیوانات با ضایعه یک طرفه بدون استفاده از داروهای دوپامینرژیک که پاسخ طبیعی حیوان را نسبت به آسیب نشان دهد در اولویت قرار گرفته است (۴، ۵، ۶، ۷، ۸). برخی از محققان بر این باورند که از تست سوئیچ که برای القا آن نیازی به تجویز داروی محرک دوپامینرژیک نیست می‌تواند به عنوان یک آزمون معتبر به جای رفتار چرخشی القا شده بر اثر داروهای دوپامینرژیک در مدل نهایی (Late) و یک طرفه بیماری پارکینسون استفاده کرد (۹، ۱۰). در مدل نهایی بیماری پارکینسون برای تخریب سیستم دوپامینرژیک نیگرواستریاتال از مقادیر بالای نوروتوکسین ۶- هیدروکسی دوپامین و به طور متداول ۲۰ میکروگرم استفاده می‌شود. نتایج تحقیقات چند سال اخیر نشان می‌دهد که مدل نهایی بیماری که در مورد آن تخریب سیستم به طور کامل و سریع انجام می‌شود از ارزش بسیار کمی برای بررسی درمانهای نوروپروتکتیو و نوروتروفیک برخوردار است. به همین منظور پیشنهاد گردیده که ترجیحاً از مدل یک طرفه و اولیه (Early) بیماری استفاده گردد. مدل اخیر با تزریق مقادیر کمتر نوروتوکسین (کمتر از ۲۰ میکروگرم) به داخل استریاتوم ایجاد می‌گردد. با توجه به نتایج تحقیقات قبلی دوز ۱۴-۹ میکروگرم مناسبترین دوز برای القا مدل اولیه بیماری پارکینسون می‌باشد (۲). لذا بررسی کارایی تستهای رفتاری از جمله رفتار چرخشی القا شده بر اثر آپومورفین و آمفتامین و رفتار سوئیچ و مقایسه میزان کاربرد آنها در ارزیابی حالت ایجاد شده و بررسی میزان آسیب سیستم لازم و ضروری به نظر می‌آید. با توجه به این نکات، تحقیق حاضر به منظور بررسی میزان کارایی رفتار چرخشی القا شده بر اثر آپومورفین و رفتار سوئیچ قبل و بعد از تزریق داخل استریاتال نوروتوکسین ۶- هیدروکسی دوپامین و میزان ارتباط بین آنها در موش صحرایی نر به انجام شد.

مواد و روشها

* حیوانات

در این تحقیق از ۴۰ عدد موش صحرایی نر از نژاد Sprague-Dawley به وزن ۲۸۰-۲۲۰ گرم در گروههای ۴-۳ تایی

تحت شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و دمای $21 \pm 3^\circ$ سانتیگراد استفاده شد. حیوانات به آب آشامیدنی و غذای مخصوص دسترسی داشتند و حداقل ۱۰ روز قبل از انجام بررسی جهت سازگاری با محیط به حیوانخانه منتقل گردیدند.

* روش انجام کار

در بررسی حاضر فقط از موشهایی استفاده گردید که قبل از جراحی هیچگونه رفتار سوئیچ بارز (تعداد خالص سوئیچ کمتر از ۳ در طی مدت ۴۵ ثانیه) و رفتار چرخشی بارز (تعداد خالص چرخش کمتر از ۳۰ دور در یک ساعت به دنبال تزریق داخل صفاقی 0.5 mg/Kg از آپومورفین هیدروکلرید نشان نمی‌دادند. حیوانات (n=30) به طور تصادفی به دو گروه یکسان کنترل (Sham-operated) و ضایعه دیده (Lesion) تقسیم گردیدند. برای بیهوشی از مخلوط کتامین (100 mg/Kg) و گزیزیلزین (5 mg/Kg) به فرم داخل صفاقی استفاده گردید. تزریق استریوتاکسیک داخل استریاتوم با مختصات $+4/2 \text{ mm}$ - قدامی - خلفی، -3 mm - جانبی و $+4/5 \text{ mm}$ = شکمی نسبت به سخت شامه (۱۱) با قراردادن سر حیوان در دستگاه استریوتاکس (Stoelting, USA) و توسط سرنگ هاملتون ۱۰ میکرولیتری انجام شد. حیوانات گروه ضایعه دیده ۵ میکرولیتر از محلول سالین 0.9% درصد حاوی $2/5 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ از ۶- هیدروکسی دوپامین هیدروکلرید، OHDA - (Sigma) و اسید آسکوربیک 0.2% درصد دریافت نمودند و به حیوانات گروه کنترل به همان حجم و غلظت از محلول سالین - آسکوربیک تزریق شد. پنج دقیقه پس از تزریق، سرنگ به آهستگی از مغز خارج شده و پس از ضدعفونی نمودن، محل جراحی بخیه زده شد.

* بررسی رفتاری

بررسی رفتار چرخشی توسط آپومورفین هیدروکلرید «Sigma» 0.5 mg/Kg ، i.p. یک هفته قبل و ۲ و ۴ هفته بعد از جراحی انجام پذیرفت. برای اندازه‌گیری تعداد دفعات چرخش از روش بیان شده توسط Fujita (۱۲) با مختصر تغییر استفاده گردید. به طور خلاصه حیوانات از ۱۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش به یک محفظه استوانه‌ای مدرج بر حسب زاویه از جنس پلکسی‌گلاس به قطر ۳۳ و ارتفاع ۳۵ سانتیمتر منتقل شده و یک دقیقه پس از تزریق دارو تعداد چرخش در فواصل زمانی ۱۰ دقیقه‌ای به مدت ۶۰ دقیقه در تحت شرایط آرام توسط یک شمارشگر دستی اندازه‌گیری شد. تعداد چرخش ایسی لترال (چرخش به سمت چپ) برای آپومورفین به عنوان عدد منفی و در مورد چرخش به طرف مقابل (چرخش به سمت راست) به عنوان عدد مثبت در نظر گرفته شد. تعداد خالص چرخش به صورت تفاضل چرخشها در دو جهت محاسبه شد.

بررسی رفتار سوئیچ در یک محفظه مکعبی از جنس پلکسی‌گلاس به ابعاد $40 \times 40 \times 35$ سانتیمتر یک روز قبل از انجام تست چرخش و در هفته قبل و در هفته‌های دوم و چهارم پس از جراحی بر اساس روش Borlongan (۹، ۱۰) انجام پذیرفت. به طور خلاصه،

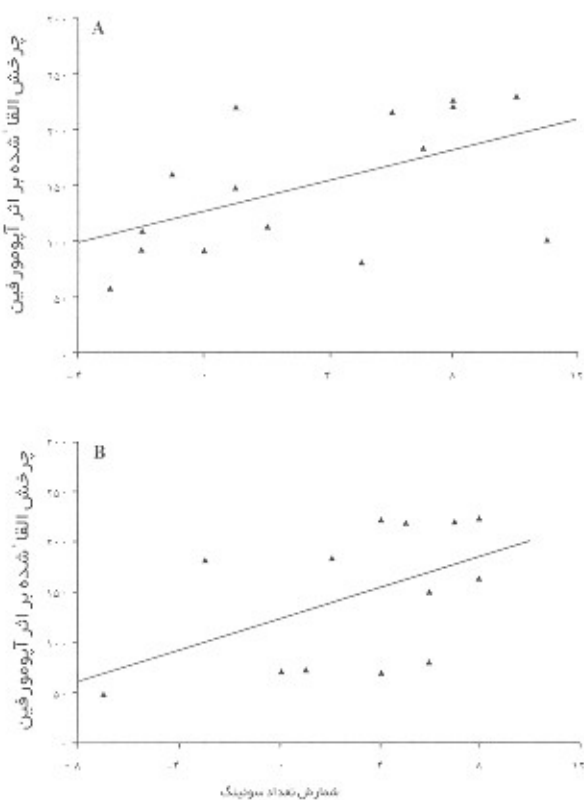
معنی دار بین هفته‌های دوم و چهارم مشاهده نشد و در گروه ضایعه دیده نتایج هفته دوم یا چهارم در مقایسه با هفته قبل از جراحی تفاوت معنی داری را نشان می‌دهد ($P < 0.05$).

جدول ۱: تعداد خالص چرخش القا شده توسط آپومورفین و تعداد خالص سوئینگ

هفته	گروه	کنترل (Sham-operated)	ضایعه دیده
رفتار چرخشی	یک هفته قبل از جراحی	$-4/46 \pm 2/52$	$-2/27 \pm 1/27$
	هفته دوم پس از جراحی	$-2/29 \pm 2/2$	$23/22 \pm 15/12^{***}$
	هفته چهارم پس از جراحی	$-2/12 \pm 2/15$	$12/18 \pm 1/18^{***}$
رفتار سوئینگ	یک هفته قبل از جراحی	$-1/4 \pm 1/4$	$-1/8 \pm 1/4$
	هفته دوم پس از جراحی	$-2/18 \pm 1/77$	$2/2 \pm 1/18^{**}$
	هفته چهارم پس از جراحی	$-1/8 \pm 1/8$	$2/18 \pm 1/18^{**}$

تعداد خالص چرخش القا شده توسط آپومورفین در طی یک ساعت و تعداد خالص سوئینگ در طی ۳۵ ثانیه

اعداد مثبت، چرخش و سوئینگ به سمت مقابل (کونترال) نامیه آسیب دیده را نشان می‌دهد. $P < 0.05$ *، $P < 0.01$ **، $P < 0.0001$ *** در مقایسه با گروه کنترل. $P < 0.05$ ^a، $P < 0.001$ ^b در مقایسه با هفته قبل از جراحی.



شکل ۱: این شکل رابطه بین تعداد خالص سوئینگ و چرخش در هفته‌های دوم (A) ($r = -0.25$) و چهارم (B) ($r = -0.22$) پس از جراحی را نشان می‌دهد. رابطه معنی‌دار فقط در هفته دوم یافت می‌شود ($P < 0.042$).

انجام آنالیز همبستگی نشان داد که در هفته دوم یک رابطه مثبت و در حد متوسط بین تعداد خالص چرخش و سوئینگ بین دو گروه کنترل و ضایعه دیده یافت می‌شود ($r = 0.52$, $P = 0.042$ ؛ در حالی که چنین

حیوان به مدت ۱۰ دقیقه به منظور سازش در محفظه فرار می‌گرفت تا حالت خستگی (قرار گرفتن کامل چهار دست و پا بر روی زمین) برقرار گردد. سپس، با بلند کردن حیوان از ۲ سانتیمتری قاعده دم و قرار دادن آن در یک وضعیت قائم (انحراف کمتر از ۱۰°)، رفتار سوئینگ به سمت چپ یا راست در طی مدت ۴۵ ثانیه مورد ارزیابی قرار می‌گرفت. با انجام یک سوئینگ حیوان مجدداً در وضعیت قائم قرار می‌گرفت. در صورتی که حیوان پس از بلند کردن به مدت ۵ ثانیه رفتار سوئینگ را نشان نمی‌داد دم به میزان کم تحت فشار قرار می‌گرفت. تعداد کل سوئینگ در هر طرف اندازه‌گیری شده و تعداد خالص سوئینگ محاسبه می‌شد. در این رابطه برای سوئینگ به سمت راست از عدد مثبت استفاده شد.

* آنالیز آماری

تمامی داده‌ها به صورت Mean \pm S.E.M بیان شد. برای مقایسه داده در گروه‌های کنترل و ضایعه دیده و در همان حیوان قبل از جراحی و در هفته‌های دوم و چهارم پس از جراحی از آزمون Student's Paired t-test دو طرفه و برای پی بردن به اختلاف بین دو گروه کنترل و ضایعه دیده از آزمون Student's t-test استفاده شد. به علاوه از آزمون ANOVA یک طرفه برای هر گروه در زمانهای مختلف و از آزمون Pearson's linear regression برای پی بردن به وجود همبستگی بین تعداد خالص چرخش و سوئینگ استفاده گردید. در مورد کلیه یافته‌ها، اختلاف در سطح $P < 0.05$ به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

* رفتار چرخشی

در این تحقیق اثر آسیب یک طرفه سیستم نیکرواستریاتال به دنبال تزریق نوروثوکسین ۶- هیدروکسی دوپامین بر چرخش القا شده بر اثر آپومورفین مورد ارزیابی قرار گرفت (جدول ۱). در هفته قبل از جراحی تفاوت معنی‌دار بین دو گروه کنترل و ضایعه دیده مشاهده نگردید. بررسی آماری تعداد کل چرخش در هفته‌های دوم و چهارم بین وجود اختلاف معنی‌داری بین این دو گروه بود ($P < 0.0001$). به علاوه در هر یک از دو گروه کنترل یا ضایعه دیده تفاوت معنی‌دار بین هفته‌های دوم و چهارم مشاهده نشد و در گروه ضایعه دیده نتایج هفته دوم یا چهارم در مقایسه با هفته قبل از جراحی تفاوت معنی‌داری را نشان داد ($P < 0.001$).

* رفتار سوئینگ

در این تحقیق اثر آسیب یک طرفه سیستم نیکرواستریاتال به دنبال تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین بر سوئینگ ناشی از بلند کردن حیوان مورد ارزیابی قرار گرفت (جدول ۱). در این خصوص در هفته قبل از جراحی تفاوت معنی‌دار بین دو گروه کنترل و ضایعه دیده مشاهده نگردید. بررسی آماری تعداد کل سوئینگ بین وجود اختلاف معنی‌دار بین این دو گروه در هفته‌های دوم ($P < 0.01$) و چهارم ($P < 0.05$) بود. به علاوه در هر یک از دو گروه کنترل یا ضایعه دیده تفاوت

رابطه‌های در هفته چهارم مشاهده نشد ($r=0/24$, $P=0.06$). به علاوه هیچ رابطه معنی‌دار برای گروه کنترل در هفته دوم و چهارم یافت نشد (شکل ۱).

بحث

هدف بررسی حاضر، ارزیابی میزان کارایی تستهای چرخش القا شده بر اثر آپومورفین و تست سوئینگ برای سنجش عدم تقارن حرکتی در مدل اولیه و یکطرفه بیماری پارکینسون و میزان ارتباط بین آنها است. برای این منظور رفتار چرخش القا شده بر اثر آپومورفین و رفتار سوئینگ به طور کمی مورد بررسی قرار گرفتند و از آزمون همبستگی برای تعیین میزان ارتباط بین آنها استفاده شد.

آسیب یک طرفه سیستم نیگرواستریاتال با تزریق داخل استریاتال نوروتوکسین OHDA-6 موجب کاهش سطح دوپامین و تنظیم افزایشی (Up-regulation) گیرنده‌های پس سیناپسی دوپامینریک واقع بر روی نورونهای استریاتوم هم طرف با تخریب می‌گردد. این تغییرات یک طرفه موجب ایجاد عدم تقارن عملکردی (Functional asymmetry) می‌شود که با استفاده از آگونیستهای مستقیم دوپامینریکی نظیر آپومورفین که مستقیماً بر روی گیرنده‌ها اثر می‌کنند و آگونیستهای غیر مستقیم نظیر آمفامین که آزاد شدن دوپامین را افزایش داده و تجزیه دوپامین و باز جذب آن را به داخل پایانه‌های دوپامینریکی کاهش می‌دهند به طور کمی قابل ارزیابی است. در این رابطه آپومورفین موجب القا چرخش به سمت راست در حیوانات با تخریب طرف چپ استریاتوم می‌گردد. افزایش معنی‌دار تعداد چرخش بدنبال تجویز داروهای دوپامینریک بویژه چرخش القا شده بر اثر آپومورفین به عنوان معیارهای معتبر میزان کاهش دوپامین در نواحی هدف سیستم نیگرواستریاتال در نظر گرفته می‌شود. در این ارتباط مشخص شده است که چرخش بسیار واضح در موشهای با تخریب تقریباً کامل سیستم نیگرواستریاتال مشاهده می‌شود در حالی که در موشهای با چرخش کم، میزان تخریب سیستم دوپامینریک ملایم و جزئی (Partial) است (۱، ۲). همچنین، نتایج تحقیقات انجام‌شده نشان می‌دهد که موشهای ضایعه‌دیده بر اثر تزریق داخل استریاتال 6-هیدروکسی‌دوپامین یا آسیب تقریباً کامل سیستم نیگرواستریاتال (مدل نهایی بیماری) فعالیت جهت‌دار سوئینگ را نشان می‌دهند که مورد مشابهی در انسانهای با ضایعه سیستم عصبی مرکزی در ناحیه استریاتوم نیز مشاهده می‌گردد (۹، ۱۰). در این بررسی اگرچه نتایج تست سوئینگ رابطه مثبتی را با نتایج تست چرخش نشان می‌دهد ولی به

علت تزریق مقادیر کمتر از نوروتوکسین، رابطه حاصله کمتر مشهود بود. به علاوه مشخص شد که انجام تست سوئینگ قبل از هفته چهارم (هفته دوم بررسی حاضر) معرف بهتری از عدم تقارن حرکتی است. همچنین نتایج تست چرخش نشان می‌دهد که به علت فاصله زمانی نسبتاً طولانی بین تزریقات پدیده حساس شدن با چند با تزریق آپومورفین مشاهده نمی‌گردد. به علاوه این احتمال وجود دارد که انجام تست سوئینگ نیز خود تا حدودی از بروز پدیده حساس شدن جلوگیری نموده باشد (۱۳).

مکانیسم احتمالی در بروز سوئینگ، به استرس اعمال شده در نتیجه بلند کردن حیوان از دم نسبت داده می‌شود. نتایج بررسیهای قبلی نشان می‌دهد که فشردن دم و عوامل شیمیایی استرس‌زا طرح فعالیت سیستم دوپامینریک را به یک فرم خاص تحت تأثیر قرار می‌دهند به طوری که یک عدم تعادل در میزان دوپامین بین دو طرف مغز بوجود می‌آید و این خود را به صورت رفتار جهت‌دار سوئینگ نشان می‌دهد. نتایج سایر بررسیها نشان می‌دهد که این فاکتورها موجب افزایش سطح دوپامین و متابولیت‌های آن در داخل استریاتوم می‌گردد. به علاوه میزان فعالیت سوئینگ با تجویز آگونیستهای دوپامینریکی با اثر مستقیم نظیر آپومورفین افزایش می‌یابد. در این رابطه در تأیید واسطه‌گری اثر استرس از طریق دوپامین مشخص شده است که داروهای تقویت‌کننده اثر دوپامین بدنال تزریق به داخل استریاتوم موجب بروز برخی انواع حرکات کلیشه‌ای می‌گردند که شباهت زیادی را با طرح رفتار سوئینگ نشان می‌دهد (۹، ۱۳، ۱۴).

به طور خلاصه نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که از تست سوئینگ می‌توان به تناوب یا تست چرخش القا شده بر اثر آپومورفین به عنوان یک تست مکمل و غیر جایگزین در مدل اولیه بیماری پارکینسون در موش صحرائی استفاده نمود تا از بروز پدیده حساس شدن به علت تزریقات مکرر و به فواصل زمانی کوتاه در مورد آپومورفین تا حد امکان جلوگیری بعمل آورد. لذا تحقیقات بیشتر برای روشن نمودن مکانیسم بروز عدم تقارن حرکتی در حیوانات با آسیب یک طرفه سیستم نیگرواستریاتال در عدم تجویز داروی دوپامینریکی و بررسی میزان کارایی تست سوئینگ در مدل اولیه بیماری پارکینسون توصیه می‌گردد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان بدینوسیله مراتب تقدیر و تشکر خود را از دکتر هدایت صحرائی بابت تأمین داروی آپومورفین هیدروکلرید ابراز می‌دارند.

References

- Gerlach M, Riederer P: Animal models of Parkinson's disease: an empirical comparison with the phenomenology of the disease in man. *J Neural Transmission* 1996; 103: 987-1041
- Przedborski S, Levivier M, Jiang H, Ferreira M,

- Jackson-Lewis V, Donaldson D, Togasaki DM: Dose-dependent lesions of the dopaminergic nigrostriatal pathway induced by intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine. *Neuroscience* 1995; 67: 631-647
- Schwartz R, Huston JP: The unilateral

6-hydroxydopamine lesion model in behavioral brain research: analysis of functional deficits, recovery and treatments. *Prog Neurobiol* 1996; 50: 275-331

4. Bevan P: Repeated apomorphine treatment causes behavioral supersensitivity and dopamine D2 receptor hyposensitivity. *Neurosci Lett*. 1983; 35: 185-189

5. Deshaies P, Bedard P, Falardeau P, Di-Paolo T: Behavioral and biochemical evidence of apomorphine-induced supersensitivity of the striatal dopamine receptors. *Neuropharmacology* 1984; 23: 1219-1222

6. Mattingly BA, Gottsick JE, Marin C: Locomotor activity and stereotypy in rats following repeated apomorphine treatments at 1- 3- and 7-day intervals. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 31:871-875

7. Mattingly BA, Rowlett JK, Graff J T, Hatton BJ: 120 Effects of selective D1 and D2 dopamine antagonists on the development of behavioral sensitization to apomorphine. *Psychopharmacol Ber* 1991; 105: 501-507

8. Rodriguez M, Castro R: Apomorphine lowers dopamine synthesis for up to 48 h: implications for drug sensitization. *Neuroreport* 1991; 2: 365-368

9. Borlongan CV, Sanberg PR: EBST: a new behavioral parameter for rats with 6-hydroxydopamine-induced hemi-Parkinsonism. *J Neuroscience* 1995; 15: 5372-5378

10. Borlongan CV, Randall TS, Cahill DW, Sanberg PR: Asymmetrical motor behavior in rats with unilateral striatal excitotoxic lesions as revealed by the EBST. *Brain Res*. 1995; 676: 231-234

11. Paxinos G, Watson C: The rat brain in stereotaxic coordinates. San Diego: Academic Press; 1986

12. Fujita M, Nishino H, Kumazaki M, Shimada S, Tohyama M, Nishimura T: Expression of dopamine transporter mRNA and its binding site in fetal nigral cells transplanted into the striatum of 6-OHDA lesioned rat. *Mol Brain Res* 1996; 39: 127-136

13. Boutelle MG, Zetterstrom T, Pei Q, Svensson L, Fillenz M: In vivo neurochemical effects of tail pinch. *J Neurosci Met* 1990; 34: 151-157

14. Pei Q, Zetterstrom T, Fillenz M: Tail-pinch induced changes in the turnover and release of dopamine and 5-hydroxytryptamine in different brain regions of the rat. *Neuroscience* 1990; 35: 133-138

