

مدار قشری - زیر قشری مغز و اختلال وسواسی - جبری

دکتر سید محمد اسعدی

استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان روزبه

کوچک دیگری بنام هسته زیرتالاموس (subthalamic nucleus) قرار گرفته و زیر آن در ساقه مغزی جسم سیاه (substantia nigra) واقع شده که خود به دو بخش تقسیم می‌شود: بخش متراکم (SNc) و بخش مشبک (SNr).

الکساندر و حلقه‌های متعدد موازی

تا اوایل دهه هشتاد میلادی شناخت چندانی از کارکرد هسته‌های قاعده‌ای وجود نداشت و تنها اعتقاد بر این بود که این هسته‌ها به نحوی در تنظیم اعمال حرکتی نقش دارند. اما پیشرفت عمده از اواسط دهه هشتاد و با پژوهش‌های الکساندر (Alexander) آغاز شد (الکساندر و همکاران ۱۹۸۹). او نشان داد که مدارهای متعددی قشر مغز را به هسته‌های قاعده‌ای متصل می‌کنند. این مدارها از نقاط مختلف قشر شروع شده، به هسته‌های قاعده‌ای کشیده می‌شوند و سپس به همان نقاط باز می‌گردند. به همین جهت، او این وضعیت را «حلقه‌های متعدد موازی» (multiple parallel loops) نامید. در این مدارها، استپاله‌هایی که از قشر به هسته‌های قاعده‌ای می‌رسند ابتدا وارد استریاتوم می‌شوند که ورودی این هسته‌ها تلقی می‌شود و در نهایت نیز از گلوبوس پالیدوس داخلی / بخش مشبک جسم سیاه (SNr/GPi) که خروجی این هسته‌ها در نظر گرفته می‌شود خارج شده و با گذر از تالاموس دوباره به قشر باز می‌گردند.

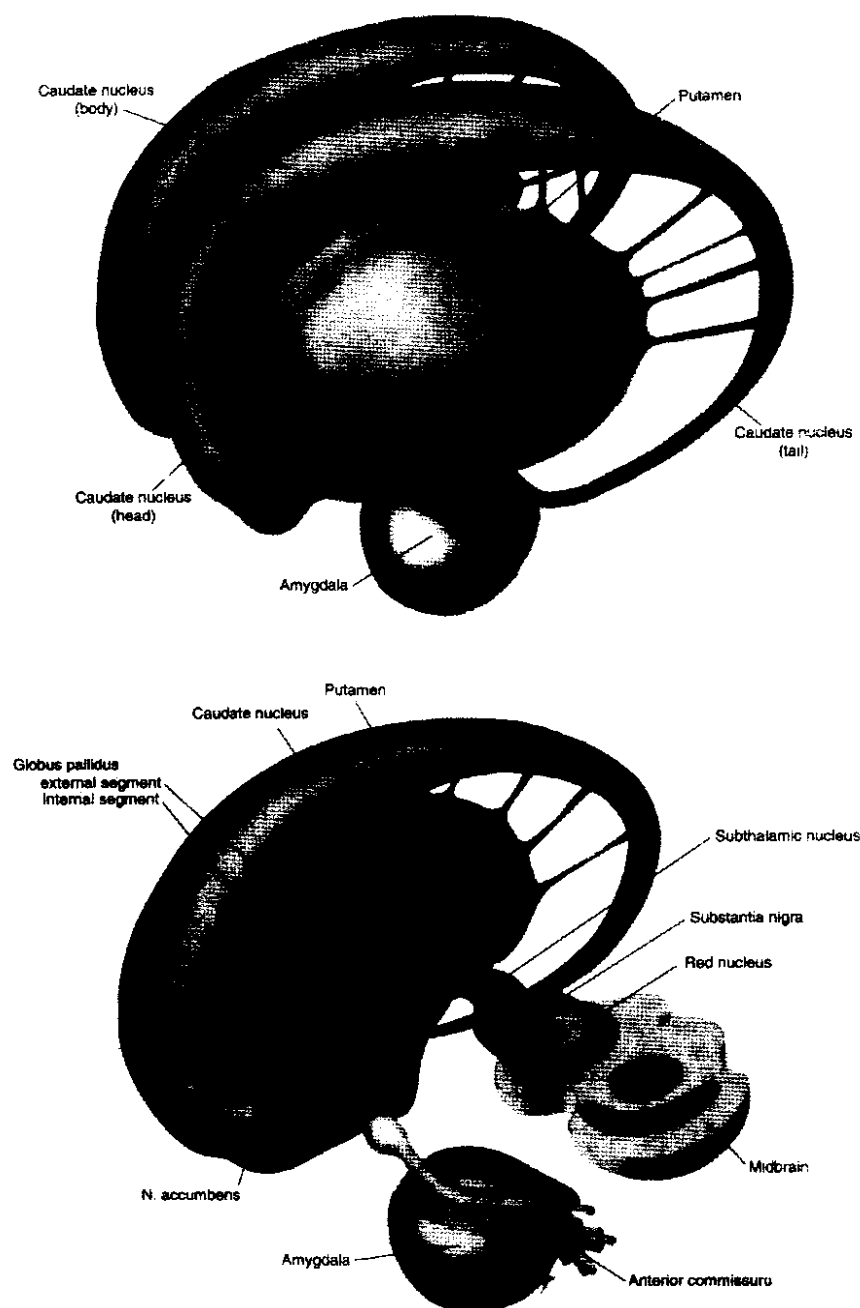
طبق این طرح قسمت‌های مختلف استریاتوم پذیرای نواحی مختلف قشر است (شکل ۲). قشر حسی - حرکتی (somatosensory) با پوتامن در ارتباط است، قشر پره فرونتال پشتی - خارجی (DLPFC) که مقر عملکرد اجرائی مغز است با قسمت پشتی هسته دمدار و قشر اوربیتوفرونتال (OFC) که محل پردازش محرک‌های اجتماعی است با قسمت شکمی هسته دمدار در ارتباط است. بالاخره اینکه قشر سینگولای قدامی که جزء سیستم لیمبیک محسوب می‌شود نیز به هسته آکومبنس استپاله می‌فرستد. به تعبیری دیگر می‌توان گفت که پوتامن دریافت‌کننده اطلاعات

خلاصه

در این مقاله ابتدا یافته‌های دو دهه گذشته در مورد مدار قشری - زیر قشری مرور می‌شود و بویژه بر نقش هسته‌های قاعده‌ای تأکید می‌گردد. سپس با توجه به این پس زمینه، تئوری گروه UCLA در مورد اختلال وسواسی - جبری به اختصار بیان می‌شود و در نهایت این تئوری با توجه به یافته‌ها و مقالات منتشر شده در سال‌های گذشته از نظر پیش فرض‌ها، ابرار تحقیق، روش تحلیلی داده‌ها، نارسایی‌های درونی و شواهد متفاوت و یا مخالف آن مورد نقد و بررسی قرار می‌گیرد. از جمله اشتباهات مطرح شده در مورد تئوری حلقه‌های متعدد موازی، شبکه و تردیدهای عنوان شده در زمینه توانایی تصویربرداری کارکردی برای کشف تغییر در فعالیت نورونی، ابهامات موجود در مورد آناتومی میکروسکوپی این تئوری و شواهد دال بر قص و اختلال عملکرد (و نه پر فعالیت) هسته‌های قاعده‌ای و اختلال وسواسی جبری مرور می‌شود.

آناتومی هسته‌های قاعده‌ای

هسته‌های قاعده‌ای توده‌هایی از ماده خاکستری‌اند که در اعماق نیمکره‌های مغز جای گرفته‌اند (شکل ۱). این هسته‌ها پنج جفت‌اند و عبارتند از هسته دمدار (caudate) که مسیری نیم دایره‌ای را از عقب به جلو طی می‌کند و هرچه به سمت جلو پیش می‌رود قطورتر می‌شود. پوتامن (putamen) که به شکل صفحه‌ای بیضی شکل در زیر هسته دمدار واقع شده، در ناحیه قدام با واسطه هسته دیگری بنام هسته آکومبنس (nucleus accumbens) به هسته دمدار متصل می‌شود. به سه هسته مذکور مجموعاً جسم مخطط (corpus striatum) و به هسته دمدار و پوتامن به تنهایی استریاتوم (striatum) گفته می‌شود. هسته دیگری بنام گلوبوس پالیدوس (globus pallidus) چسبیده به سطح داخلی پوتامن قرار دارد که خود از دو قسمت گلوبوس پالیدوس خارجی (GPe) و گلوبوس پالیدوس داخلی (GPi) تشکیل شده است. کمی پایین تر و داخل تر هسته

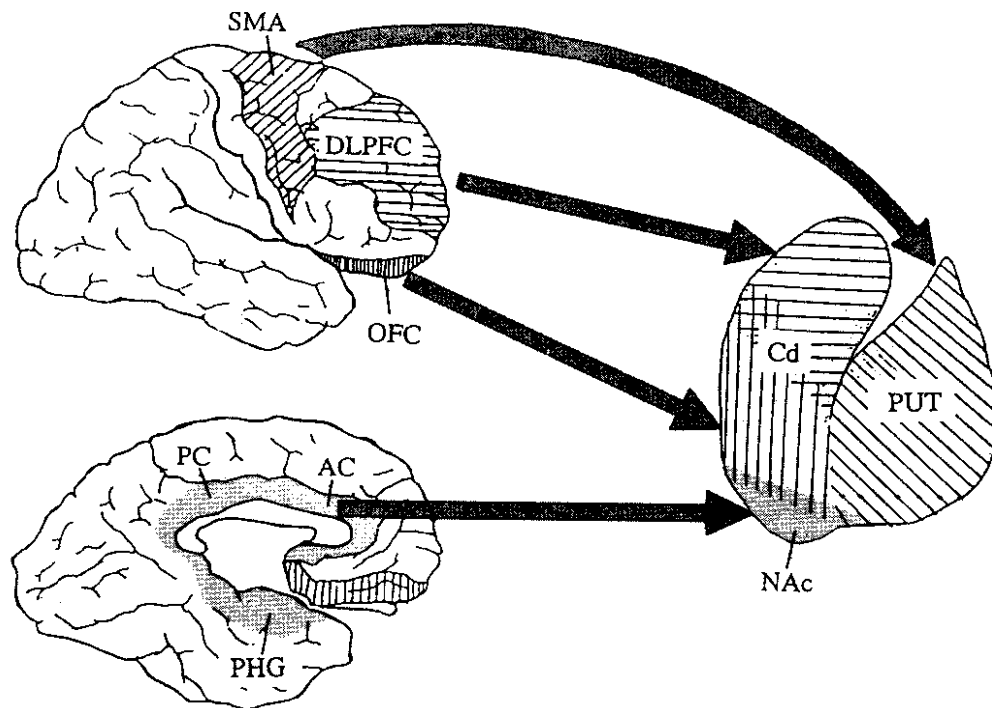


شکل ۱- (بالا) تصویری شماتیک از هسته‌های قاعده‌ای. (پائین) هسته‌های قاعده‌ای نیمکره چپ برداشته شده‌اند. در نتیجه سطح داخلی پوتامن و گلوبوس پالیدوس نیمکره راست به همراه هسته زیر تالاموس و جسم سیاه همان طرف در معرض دید قرار گرفته‌اند.

محققانی همچون الکساندر، کروچر (Crutcher) و دیلانگ (DeLong) شور و شوق فراوانی در محافل علمی به وجود آورد. دیلانگ با اضافه کردن جزئیات بیشتری به این طرح آنرا پیچیده‌تر کرد و مفاهیم ضمنی جالب توجهی برای آن در نظر گرفت (دیلانگ ۱۹۹۰). او نشان داد که هر یک از این مدارها دارای دو مسیر مستقیم و غیر مستقیم است (شکل ۳). مسیر مستقیم از قشر به استریاتوم و از آنجا مستقیماً به خروجی هسته‌های قاعده‌ای

از سیستم حسی - حرکتی است و با پردازش آن در هسته‌های قاعده‌ای از راه قسمت‌های خارجی تالاموس به قشر حسی - حرکتی بازخورد می‌دهد و هسته دمدار دریافت کننده اطلاعات از سیستم لیمبیک - ارتباطی (Limbic-associative) بوده و پس از پردازش آنها از راه قسمت‌های داخلی تالاموس به همان نواحی بازخورد می‌دهد.

در نیمه دوم دهه هشتاد بسط و گسترش این تئوری توسط

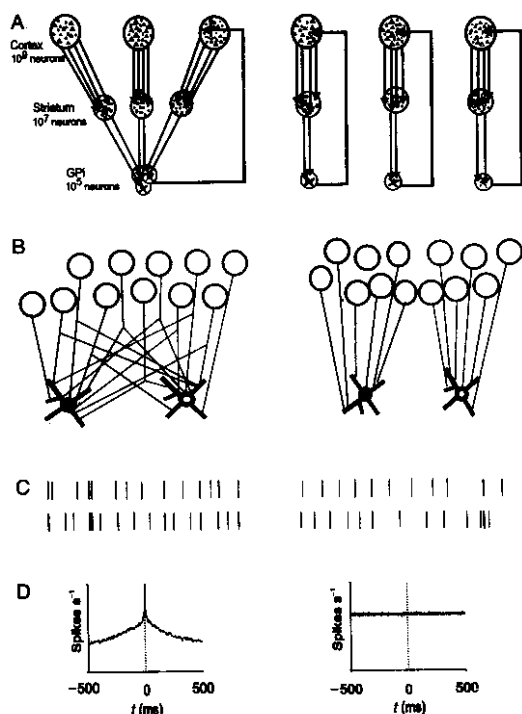


شکل ۲- ارتباط نواحی مختلف قشر با اجزاء جسم مخطط به تصویر کشیده شده است. خطوط مایل: نواحی پره موتور و حرکتی مکمل (SMA)، خطوط افقی: قشر پره فرونتال پشتی خارجی (DLPFC)، خطوط عمودی: قشر اوربیتوفرونتال (OFC)، نواحی خاکستری: شکنج سینگولای قدامی (AC)، سینگولای خلفی (PC) و پاراهیپوکامپ (PHG)، Cd: هسته دمدار، PUT: پوتامن، NAc: هسته آکومبنس.

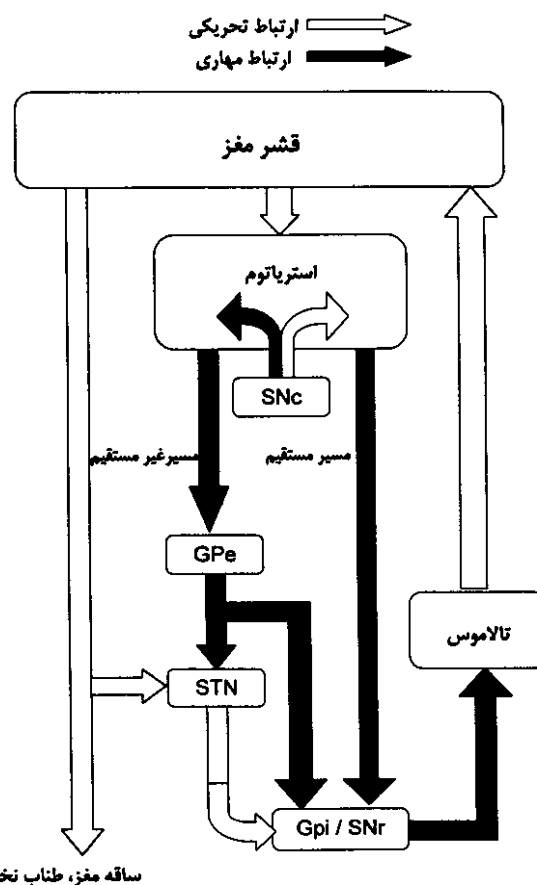
ناقل عصبی گوناگونی در این مسیر وجود دارد که از این بین نقش تنظیمی دوپامین مورد توجه و تحقیق بسیار بوده است (اسمیت و همکاران ۱۹۹۰، گرفن و همکاران ۱۹۹۵، گرفن ۱۹۹۲، هال و همکاران ۱۹۹۴). درونداد دوپامینی از بخش متراکم جسم سیاه (SNc) از طریق گیرنده D₁ مسیر مستقیم را فعال می‌کند در حالیکه به واسطه گیرنده D₂ مسیر غیر مستقیم را غیر فعال می‌سازد و ظاهراً تأثیر کلی آن تسهیل فعالیت مسیر تالاموس به قشر می‌باشد (گرفن ۱۹۹۲). گیرنده‌های D₁ بیشتر در هسته آکومبنس و قسمت‌های شکمی هسته دمدار وجود دارند در حالیکه گیرنده‌های D₂ بیشتر در پوتامن و قسمت‌های پشتی هسته دمدار یافت می‌شوند (هال و همکاران ۱۹۹۴). این طرح‌های کلی مورد استقبال عمومی قرار گرفت و برای توجیه بیماری‌زایی اختلالات حرکتی به کار گرفته شد. این نکته عنوان شد که بیماری هانتینگتون که وجه مشخصه آن پرحرکتی (هیپرکینزی) به شکل حرکات کره‌ای است به دلیل تخریب استریاتوم، بویژه نورون‌های مسیر غیر مستقیم ایجاد می‌شود. در نتیجه مسیر مستقیم فعال‌تر از معمول شده و مسیر تالاموس به قشر به گونه‌ای مهار گسیخته‌ای فعال می‌شود که نتیجه آن هیپرکینزی است. برعکس، بیماری پارکینسون در اثر تخریب بخش متراکم

(SNr/GPi) رفته و سپس با گذر از تالاموس دوباره به قشر باز می‌گردد. این مسیر دو استتالاه تحریکی و دو استتالاه مهارتی دارد که در مجموع حلقه بازخورد مثبت (positive feedback loop) را تشکیل داده و منجر به فعالیت مسیر تالامو کورتیکال می‌گردد. رشته‌ها در مسیر غیرمستقیم نیز از قشر به استریاتوم می‌آیند اما از آنجا راه دیگری را در پیش گرفته و از طریق گلوبوس پالیدوس خارجی (GPe) و سپس هسته زیر تالاموس طی مسیر کرده و به خروجی هسته‌های قاعده‌ای (SNr/GPi) می‌رسند و از اینجا به بعد دوباره مسیر مشترک آغاز می‌شود و با گذر از تالاموس دوباره به قشر باز می‌گردند. البته در نوع غیرکلاسیک که توسط هابر (Haber)، حضرتی (Hazrati) و پارنت (Parent) ارائه شده گلوبوس پالیدوس خارجی بدون گذر از هسته زیر تالاموس رأساً به SNr/GPi استتالاه می‌فرستد (حضرتی و همکاران ۱۹۹۰، هابر و همکاران ۱۹۸۵). در هر حال این مسیر غیرمستقیم دارای سه استتالاه مهارتی است که در نتیجه باید آنرا حلقه باز خورد منفی (negative feedback loop) و مهار کننده مسیر تالامو کورتیکال تلقی کرد. در این حلقه‌ها استتالاه‌های تحریکی عمدتاً از گلو تامات و استتالاه‌های مهارتی از GABA به عنوان ناقل عصبی استفاده می‌کنند. البته سیستم‌های

شکل ۳- شمایی از مدار قشری - زیر قشری، استپاله‌های تحریکی با پیکان‌های سفید و استپاله‌های مهاري با پیکان‌های سیاه نشان داده شده‌اند. این تصویر بر اساس نظریات دیلانگ رسم شده است. استریاتوم دریافت کننده اصلی استپاله‌ها از قشر است که از دو مسیر مستقیم و غیر مستقیم با خروجی هسته‌های قاعده‌ای (SNr/GPi) در ارتباط است. استپاله‌های خروجی از SNr/GPi عمدتاً مهاري و استپاله‌های خروجی از تالاموس به قشر عموماً تحریکی‌اند.



شکل ۴- تعارض دیدگاه‌ها در مورد نحوه پردازش اطلاعات در هسته‌های قاعده‌ای: اشتراک اطلاعات (چپ) در مقابل حلقه‌های مجزای موازی (راست). (A) تصویری شماتیک از محور اصلی (قشر - استریاتوم - GPi) بر اساس دو دیدگاه. تعداد تقریبی نورون‌های هر یک از این ساختمانها در مغز میمون در سمت چپ این تصویر نوشته شده است. (B) اختصاصاً نحوه ارتباط استریاتوم به GPi یا STN بر اساس دیدگاه‌های متکثر به تصویر کشیده شده است. (C) تصویری شماتیک از نوارهای پتانسیل عمل (spikes) در دو واحد گلوبوس پالیدوس: بر اساس مدل اشتراک اطلاعات (چپ) دو سلول اطلاعات همسانی را از مناطق مختلف یکپارچه ساخته و در نتیجه پتانسیل‌های عمل همزمان به وفور یافت می‌شود و بر اساس مدل حلقه‌های مجزای موازی (راست)، هیچگونه همپوشانی در اطلاعات ورودی به دو سلول وجود ندارد. در نتیجه همزمانی پتانسیل‌های عمل در حد انتظار برحسب تصادف است. (D) cross-correlogram مورد انتظار در گلوبوس پالیدوس: cross-correlogram از ثبت همزمان فعالیت دو سلول بدست می‌آید و بر اساس مدل اشتراک اطلاعات (چپ) بدلیل پتانسیل‌های عمل همزمان دارای یک پیک خواهد بود. در حالیکه بر اساس مدل حلقه‌های مجزای موازی (راست) به شکل خط صاف در خواهد آمد.

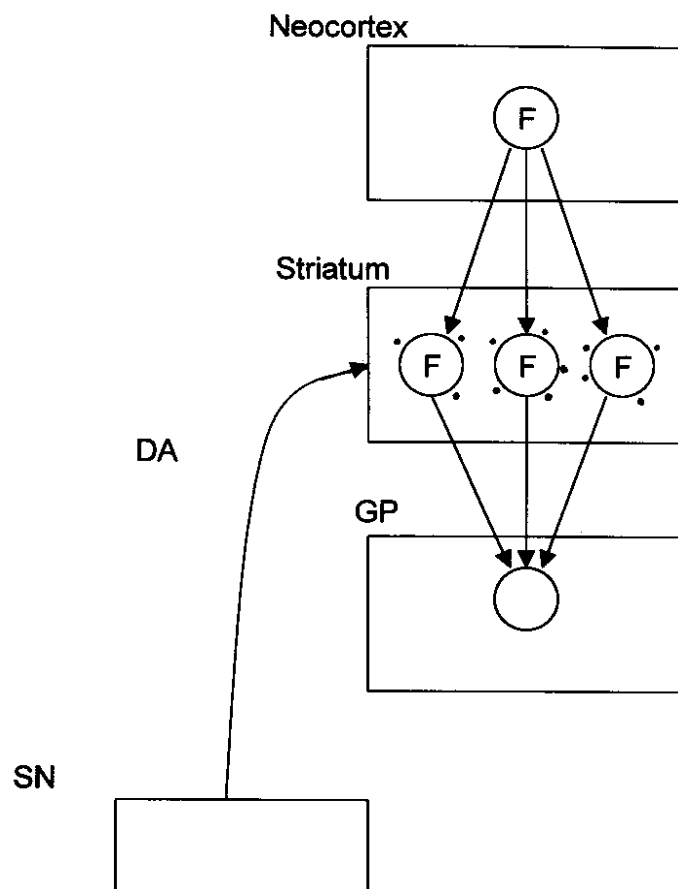


جسم سیاه (SNc) ایجاد می‌شود که در نتیجه آن اثرات تقویتی دوپامین بر مسیر مستقیم و اثرات مهاري آن بر مسیر غیرمستقیم از بین رفته و به همین دلیل، کل مدار کم فعالیت می‌شود که خود را به شکل کند حرکتی (برادی کینزی) نشان می‌دهد.

اما به رغم فتوحات خیره کننده این گروه، از همان ابتدا و طی دهه هشتاد و نود، مخالفت‌های جدی با تئوری «حلقه‌های متعدد موازی» ابراز می‌شد. منشاء اختلاف در این واقعیت نهفته بود که قشر مغز میمون (حیوانی که عملاً تحقیقات بر آن متمرکز بود) حاوی یک میلیارد نورون است در حالیکه استریاتوم ده میلیون و GPi تنها یک صد هزار نورون دارد. بنابراین، بی شک نوعی همگرایی در طول این مسیر اتفاق می‌افتد (شکل ۴). در نتیجه پژوهشگران این حوزه در دو گروه متعارض قرار گرفتند. در یک انتها نظریه پردازان «حلقه‌های متعدد موازی» قرار داشتند که معتقد بودند همگرایی بطور محدود و در داخل هر یک از حلقه‌ها به وقوع می‌پیوندد. در نتیجه کل سیستم را می‌توان به شکل حلقه‌هایی کاملاً مجزا از هم در نظر گرفت. در سوی دیگر محققانی قرار داشتند که معتقد به «اشتراک اطلاعات» (information sharing) بودند و ادعا می‌کردند که اطلاعات در استریاتوم، GPi و تالاموس ممزوج شده و در هم ادغام می‌شوند. طی سال‌های گذشته

حرکتی استپاله‌های خود را به قطعات پراکنده‌ای در پوتامن ارسال می‌کند. جالب اینکه ردیاب‌های پس گستر (retrograde tracers) نیز نشان دادند که منطقه‌ای مشخص در GPi نیز با همان قطعات در پوتامن در ارتباط است. در نتیجه او اعلام کرد که این مدار دارای الگوی واگرایی-همگرایی (divergence - reconvergence) است (شکل ۵). یعنی استپاله‌ها از قشر به استریاتوم دچار واگرایی شده و در داخل استریاتوم بین قطعات متعددی پخش می‌شوند، اما دوباره همگرایی یافته در نقطه خاصی از GPi متمرکز می‌شوند. طبق محاسبه او پخش درون‌دادها در سطح استریاتوم شگفت انگیز است. یعنی با اینکه قشر به مراتب حجیم تر از استریاتوم است، هر ۱ میلی متر از قشر حسی - حرکتی در سطحی معادل با ۷ میلی متر از پوتامن پخش می‌شود. این حالت زمینه را برای پردازش وسیع اطلاعات آماده می‌سازد زیرا هر قطعه می‌تواند روابط مجاورتی گوناگونی داشته باشد.

برای درک عمیق‌تر از ساختار هسته‌های قاعده‌ای لازم است به یافته‌های گریبیل و همکارانش در زمینه آناتومی میکروسکوپی استریاتوم اشاره شود. اولین پژوهش‌های او در این زمینه به اواخر دهه هفتاد باز می‌گردد (گریبیل و رگزدیل ۱۹۷۸). او با رنگ آمیزی استریاتوم برای استیل کولین استراز (آنزیم متابولیزه کننده استیل کولین) نشان داد که استریاتوم ساختار قطعه‌ای (modular) دارد و نواحی مشخص در آن تقریباً فاقد این آنزیم است که آنرا استریوزوم (striosome) نامید و زمینه حاوی آنزیم را ماتریکس (matrix) خواند. تحقیقات بعدی نشان داد که ماتریکس نیز ساختاری قطعه‌ای دارد که ماتریزوم (matrisome) نامیده شد (دسبان و همکاران ۱۹۸۹). در واقع استریاتوم را می‌توان مانند هندوانه‌ای پر از دانه‌های سفید و سیاه استریوزوم و ماتریزوم در نظر گرفت (شکل ۶). استریوزوم‌ها در هسته دمدار بارزترند، و درون‌دادهای آنها بیشتر از دستگاه لیمبیک و بعضی نواحی قشر پره فرونتال سرچشمه می‌گیرند (مشخصاً استریوزوم‌های قسمت شکمی هسته دمدار با قشر اوربیتوفرونتال و سینگولای قدامی در ارتباطند). برون ده آنها نیز غالباً به بخش متراکم جسم سیاه (SNc) و گلوبوس پالیدوس می‌رود که با مهار SNC و کاهش درون‌دادهای دوپامینی موجب کاهش فعالیت تمام مدار (بخصوص مسیر مستقیم) شده و از طریق گلوبوس پالیدوس سبب فعالیت مسیر غیرمستقیم می‌گردد. ماتریزوم عمدتاً با قشر حسی - حرکتی و قشر پره فرونتال در ارتباط است (مشخصاً ماتریزوم‌ها درون‌دادهای قشر پره فرونتال پشتی- جانبی (DLPFC) را دریافت می‌کنند). برون ده آنها نیز اغلب به گلوبوس پالیدوس و بخش مشبک جسم سیاه (SNr) یا به عبارتی، خروجی هسته‌های قاعده‌ای بوده و از طرح مسیر مستقیم دیلانگ تبعیت

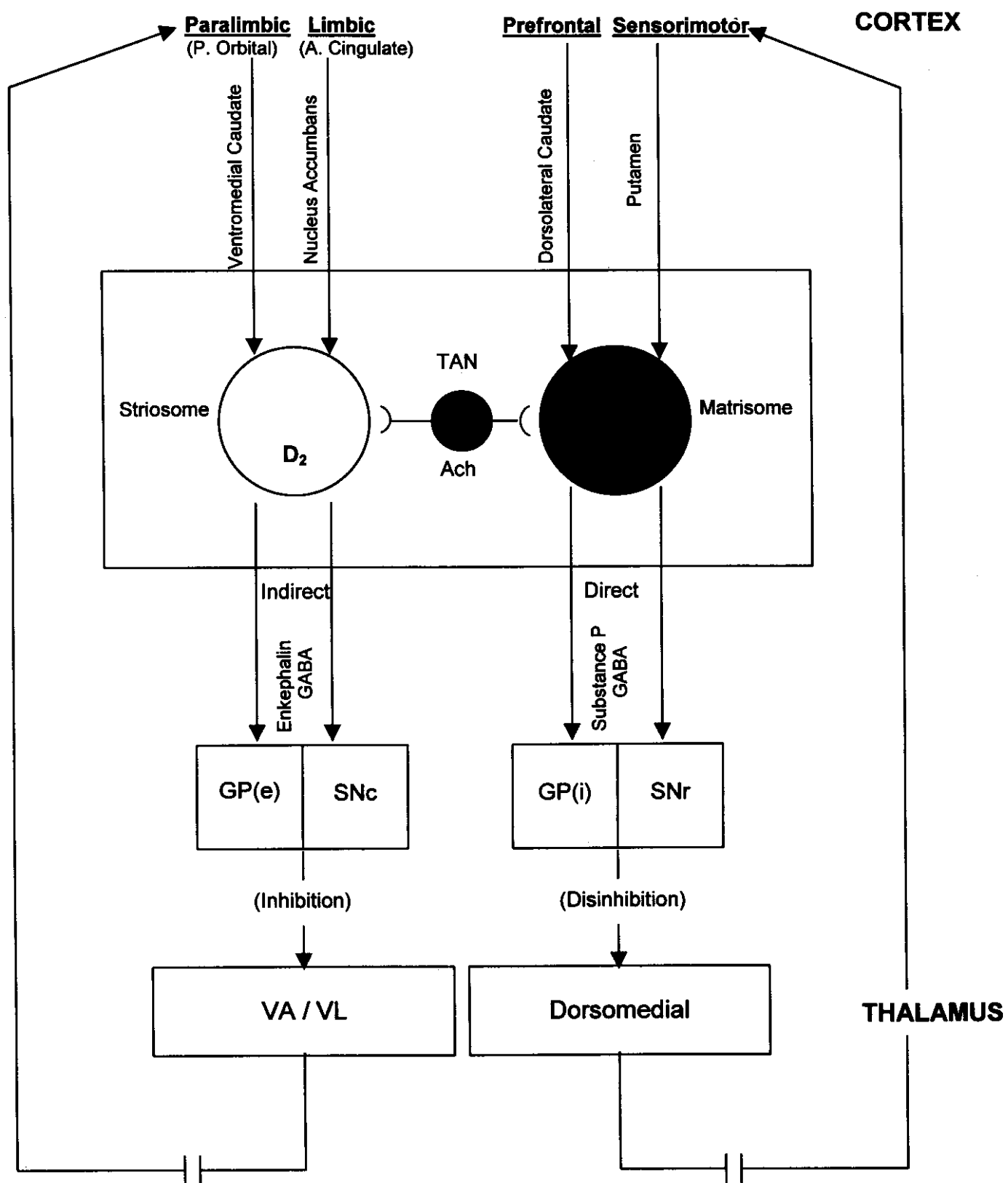


شکل ۵- مدل واگرایی - همگرایی: استپاله‌ها از قشر به استریاتوم دچار واگرایی شده و از استریاتوم به گلوبوس پالیدوس همگرایی پیدا می‌کنند.

هر گروه شواهدی علیه تئوری دیگر اقامه کرده و تنور بحث و جدال همچنان داغ باقی مانده است. از آنجایی که قصد داریم مسیر خاصی را در بحث طی کنیم، مجبوریم دست به انتخاب بزنیم. بنابراین، عجالتاً مبحث فوق را مسکوت گذاشته و از بین تئوری‌های موجود بحث را با تحقیقات گریبیل (Graybiel) ادامه می‌دهیم. گرچه بار دیگر به بحث فوق باز خواهیم گشت و به نقد آن خواهیم پرداخت.

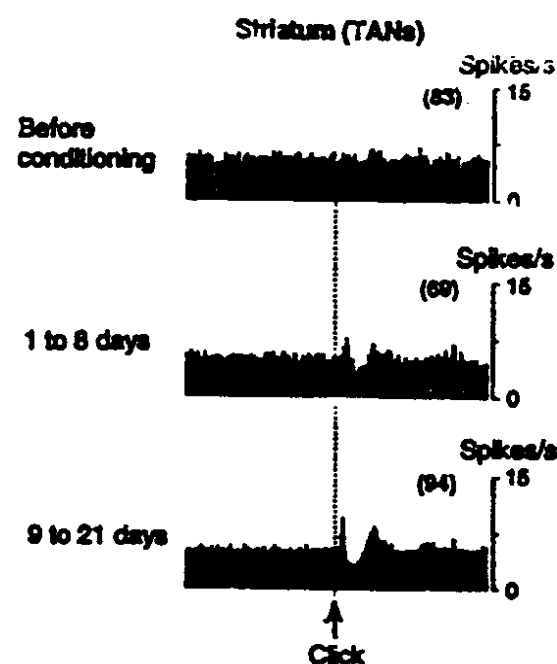
گریبیل: نگاهی دقیق‌تر به هسته‌های قاعده‌ای

بی‌شک گریبیل از سرشناس‌ترین پژوهشگران هسته‌های قاعده‌ای در دو دهه گذشته است و مطالعات بدیع و ابتکاری او نامش را در این زمینه ماندگار ساخته است. گرچه توصیفات گریبیل در مورد ساختار هسته‌های قاعده‌ای عمدتاً تاییدی بر تئوری «حلقه‌های متعدد موازی» در نظر گرفته می‌شود. اما می‌توان این توصیفات را از سویی ترکیبی از هر دو تئوری در نظر گرفت (گریبیل و همکاران ۱۹۹۴). او با استفاده از ردیاب‌های پیش گستر (anterograde tracers) نشان داد که هر ناحیه از قشر حسی -



شکل ۶- طرحی شماتیک از ماتریزوم و استریوزوم برای نشان دادن درون داده‌ها و برون ددهای متفاوت آنها.

که نورون‌های استپاله‌ای را در هر ناحیه به هم مرتبط می‌سازند درصد کوچکی را تشکیل می‌دهند. گرچه این یافته‌ها، ناامید کننده به نظر می‌رسید اما در این میان نوعی نورون‌های واسطه‌ای یافت شد که بر خلاف معمول بطور خودکار و با بسامد ۲ تا ۱۰ هرتز شلیک می‌کردند و به همین دلیل «نورون‌های همواره فعال» (tonically active neurons) یا بطور مخفف TANs نامیده شدند. تحقیقات گریبیل به همراه دو محقق ژاپنی آنوزاکی (Aosaki) و کیمورا (Kimura) در اوایل دهه نود بر این نورون‌ها متمرکز شد (آنوزاکی و همکاران ۱۹۹۵). مشخص شد این نورون‌ها که به ظاهر حاوی ناقل عصبی استیل کولین هستند در مرز بین ساختارهای قطعه‌ای استریاتوم واقع شده‌اند: حدود نیمی از آنها در مرز بین استریوزوم - ماتریزوم و باقی آنها میان ماتریزوم‌ها قرار گرفته‌اند. پژوهش هوشمندانه این محققان در مورد TANs بسیار جالب توجه بود (شکل ۷). آنها میمون‌ها را به نحوی شرطی کردند که همیشه پس از شنیدن یک صدا یا روشن شدن یک لامپ با لیسیدن، پاداش (آب میوه) دریافت می‌کردند و نشان دادند که پس از شرطی شدن، پاسخ جمعی TANs طرح خاصی به خود می‌گیرد. بدین شکل که قسمت اعظم این نورون‌ها (۵۰ تا ۷۰٪ آنها) بلافاصله پس از دریافت محرک شرطی شده (صدا یا نور) وقفه فعالیت (اکثراً به همراه پر فعالیتی قبل و بعد آن) نشان می‌دهند. این حالت در دوره خاموش سازی (extinction) که محرک شرطی شده بدون پاداش عرضه می‌شود یا وقتی بدون محرک شرطی، پاداش (آب میوه) داده می‌شود، بروز نمی‌کند. در نتیجه، آنها استدلال کردند که وقفه جمعی در فعالیت TANs تنها هنگامی مشاهده می‌شود که یک محرک شرطی شده از امکان قریب الوقوع پاداش خبر می‌دهد و در نتیجه، این محرک، پیش‌گویی کننده آن است که با یک طرح رفتاری (لیسیدن) می‌توان به پاداش رسید. آنها چنین نتیجه گرفتند که وقفه TANs به دنبال یادگیری / شرطی شدن نشان‌دهنده تنظیم مجدد (resetting) آنها است و فعالیت مجدد آنها بطور همزمان در سرتاسر استریاتوم حاکی از هماهنگ ساختن قطعات مختلف استریاتوم و ایجاد طرح خاصی از فعالیت آن قطعات است که نهایتاً منجر به بروز یک مجموعه رفتار خاص (مثلاً لیسیدن برای دریافت پاداش) می‌شود. این یافته می‌توانست دلالت‌های ضمنی فراوانی داشته باشد. وجود TANs در لایه‌ای استریوزوم‌ها و ماتریزوم‌ها و فعالیت همزمان آنها در نقاط مختلف می‌توانست حل کننده «مشکل جفت شدن» (binding problem) در فرضیه «حلقه‌های متعدد موازی» باشد. از طرفی این واقعیت که نیمی از TANs در مرز بین استریوزوم - ماتریزوم قرار دارند می‌توانست محلی برای ارتباط دستگاه لیمبیک (منطقه‌ای که بطور سنتی مقر هیجانات و خاطرات تلقی



شکل ۷- ظهور پاسخ جمعی TANs موجود در استریاتوم در هنگام شرطی سازی کلاسیک: طی این آزمون میمون یاد می‌گیرد که شنیدن صدا (click) را با پاداشی که با لیسیدن می‌تواند بدست آورد مرتبط سازد. در تصویر، هیستوگرام (population histogram) این سلول‌ها قبل، به هنگام و بعد از یادگیری نشان داده شده است. نورون‌ها ابتدا فعال شده، سپس میزان شلیک آنها کاهش یافته و متقابلاً افزایش انعکاسی در فعالیت خود نشان می‌دهند.

می‌کنند) (ابن و گریبیل ۱۹۹۵، خیمنز-آمایا و گریبیل ۱۹۹۰، گرفمن ۱۹۹۲). در حقیقت یافته‌های مذکور که نشان می‌داد استریوزوم‌ها و ماتریزوم‌ها دروندادهایشان را از نقاط مشخص و متمایزی دریافت می‌کنند و برون‌ده خود را در مسیرهای متفاوتی ارسال می‌دارند، از سوی این گروه، بسط و گسترش فرضیه «حلقه‌های متعدد موازی» در سطح میکروسکوپی تلقی شد.

اما این تنوری اساساً با چالش عمده‌ای مواجه بود: پرسش اساسی این بود که حلقه‌های مزبور که به طور موازی با هم فعالیت می‌کنند، چگونه می‌توانند اطلاعات را پردازش نمایند و جنبه‌های مختلف این پردازش را با حلقه‌های دیگر هماهنگ سازند؟ پاسخ به این پرسش که «مشکل جفت شدن» (binding problem) نامیده می‌شد، در اواسط دهه نود از سوی گروه گریبیل عنوان شد. در واقع تحقیقات اواخر دهه هشتاد نشان داده بود که نورون‌ها در هسته‌های قاعده‌ای عمدتاً از نوع استپاله‌ای (interneurons) هستند و نورون‌های واسطه‌ای (projection neurons)

می‌شود) با سایر سیستم‌ها (مثلاً قشر پره فرونتال) و هماهنگ شدن اطلاعات آنها با هم در نظر گرفته شود - موضوعی که همیشه سخت مورد توجه محققان بوده است. در نهایت، چنین وضعیتی را می‌شد الگویی زیستی برای یادگیری در نظر گرفت. گرچه این نتیجه‌گیری‌های بزرگ هیچگاه بطور مطلق پذیرفته نشد، اما بعنوان یافته‌های جالب و قابل تأمل مورد توجه قرار گرفت.

نگرش جدید به کارکرد هسته‌های قاعده‌ای

کشف ساختارهای فوق در هسته‌های قاعده‌ای و شناخت ارتباطات وسیع و همه جانبه هسته‌های قاعده‌ای با قشر موجب شد که در دهه نود دیدگاه سنتی در مورد هسته‌های قاعده‌ای (که این هسته‌ها را صرفاً ساختارهایی مربوط به عملکرد حرکتی در نظر می‌گرفت) کنار گذاشته شود و هسته‌های قاعده‌ای ساختارهایی استراتژیک و پویا در مدار قشری - زیرقشری و دخیل در بسیاری از اعمال مغزی (از جمله یادگیری و شناخت) در نظر گرفته شوند. از این بین شاید عمده‌ترین و موفق‌ترین زمینه پژوهش راجع به رابطه هسته‌های قاعده‌ای با حافظه راهکاری یا مهارتی (procedural or skill-related memory) بوده است به نحوی که امروزه مدار قشری - زیر قشری جزء اساسی ساختارهای واجد نقش در حافظه مهارتی در نظر گرفته می‌شود. حافظه مهارتی که حافظه مربوط به مهارت‌ها و عادت‌ها است (مثل دوچرخه سواری یا شنا) عموماً شامل مجموعه‌ای از سکانس‌های رفتاری است که بطور خودکار و نیمه آگاهانه انجام می‌شوند. برعکس، حافظه اخباری یا واقعی (declarative or factual memory) که حافظه مربوط به حقایق و حوادث است (مثل مسائلی که دیشب به هنگام صرف شام اتفاق افتاده) به راحتی در دسترس هوشیاری بوده و می‌توان آنها را بعنوان واقعیات به زبان آورد.

بر اساس تئوری «حلقه‌های متعدد موازی» اینگونه استدلال می‌شود که مدار قشری - زیر قشری یک مجموعه رفتاری (مثلاً سکانشی از حرکات) را به واسطه مسیر مستقیم رهبری کرده و تداوم می‌بخشد تا آنکه به هدف مورد نظر دست یابد. آنگاه مسیر غیر مستقیم فعال شده و با خاتمه دادن به مجموعه رفتاری قبلی مدار را به مجموعه رفتاری بعدی هدایت می‌نماید. مجموعه رفتاری بعدی نیز به واسطه مسیر مستقیم رهبری می‌شود و این چرخه به همین شکل ادامه پیدا می‌کند. مثلاً مهارتی همچون رانندگی شامل مجموعه‌های رفتاری مختلفی است که موازی با هم یا پشت سر هم انجام می‌شوند: اعمال ذهنی همچون پردازش اطلاعات دریافتی در مورد جاده و محاسبه فاکتورهایی همچون فاصله مطمئن از اتومبیل جلویی،

سرعت مناسب و امکان پذیر بودن سبقت از اتومبیل جلویی و مجموعه سکانش‌های حرکتی همچون گاز دادن، کلاچ گرفتن، تعویض دنده و غیره. هر کدام از این مجموعه‌ها توسط مسیر مستقیم رهبری شده و ادامه می‌یابد و در انتها توسط مسیر غیرمستقیم ختم شده و به مجموعه‌های دیگر انتقال می‌یابد. تصویر برداری کارکردی مغز نیز نشان داده که در هنگام انجام اعمال جدیدی که فرد در آن مهارت ندارد تمام مغز در حال فعالیت است. انجام اعمالی که به خاطر سپرده شده‌اند (و به عبارتی با بازخوانی از حافظه اخباری هدایت می‌شوند) مستلزم فعالیت قسمت‌های داخلی لوب تمپورال است که جزء اساسی ساختارهای درگیر در حافظه اخباری در نظر گرفته می‌شود. اما با تمرین و مهارت یافتن در آن عمل، فعالیت قشر به نواحی محدودی از قشر حسی - حرکتی محدود می‌شود و انجام این اعمال عمدتاً با فعالیت مدار قشری - زیر قشری بخصوص هسته‌های قاعده‌ای همراه خواهد بود (کاپلان و سادوک ۱۹۹۸، گازانیگا و همکاران ۱۹۹۸). این وضعیت از نظر اقتصادی برای موجود زنده بسیار به صرفه است زیرا هنگام انجام اعمال جدید تمام قشر در حال فعالیت بوده و انرژی عظیمی در دستگاه عصبی مصرف می‌شود. به علاوه، در این حالت، تمام ظرفیت‌های دستگاه اشغال می‌شود. مثلاً در فرد مبتدی توجه به کوچکترین محرک نامربوط (مثل صحبت افراد داخل اتومبیل) موجب خطای رانندگی، خاموش شدن ماشین و حوادث دیگری می‌شود. در حالیکه پس از کسب مهارت، این وظیفه عمدتاً به مدار قشری - زیر قشری سپرده می‌شود که تنها به فعالیت محدود قشر مغز احتیاج دارد. در نتیجه نه تنها انرژی کمتری صرف می‌شود بلکه ظرفیت‌های پردازش اطلاعات در قشر مغز آزاد باقی می‌ماند به نحوی که افراد پس از مهارت یافتن در رانندگی بدون تمرکز و توجه چندان بر محاسبات و سکانش‌های حرکتی، رانندگی کرده و می‌توانند در ضمن آن درگیر بحثی داغ و مفصل با همراهان خود گردند، به رادیو پخش اتومبیل خود گوش فرا دهند یا عمیقاً در تأملات و اندیشه‌های خود غرق شوند.

تحقیق بر بیماری پارکینسون نیز که نمونه کلاسیک اختلال هسته‌های قاعده‌ای در نظر گرفته می‌شود نشان داد که مبتلایان به این بیماری عمدتاً اختلال حافظه مهارتی دارند و حافظه اخباری آنان بی نقص باقی می‌ماند. بخصوص نشان داده شد که بیماران مبتلا به پارکینسون در انتقال از یک مجموعه رفتاری (حرکتی یا شناختی) به مجموعه رفتاری دیگر دچار اشکال هستند. این امر به نوعی از اختلال در برقراری تعادل بین مسیر مستقیم و غیر مستقیم به دلیل از بین رفتن دروندادهای دوپامینی حکایت می‌کند (گازانیگا و همکاران ۱۹۹۸). بر عکس، حافظه اخباری کسانی که دچار تخریب نواحی تمپورال میانی (هیپوکامپ و آمیگدال) شده‌اند

جدول ۱ - یافته‌های تصویربرداری OCD تا سال ۱۹۹۸: اعداد داخل پرانتز تعداد مطالعات انجام شده در زمینه‌های ذکر شده و تعداد مطالعاتی است که یافته‌های متکثر را تایید می‌کنند. ↑ و ↓ در یافته‌های PET و fMRI به ترتیب نشانه افزایش و کاهش متابولیسم یا جریان خون موضعی مغز است.

یافته‌های CT و MRI	بی ثبات (شاید در بعضی از اشکال مثلاً در کودکی، به همراه تور و تیک و نوع فامیلیال تغییرات ساختمانی وجود داشته باشد).
یافته‌های SPECT	بی ثبات با ^{133}Xe (۴): عمدتاً کاهش برداشت در هسته‌های قاعده‌ای
یافته‌های PET	الف) OCD در مقابل کنترل (۷): ب) پس از درمان OCD (۷): ج) با ایجاد علائم وسواسی (۲): د) با تکالیف شناختی (۱): ↑ قشر اوربیتوفرونتال (۵)، ↑ هسته دمدار (۲) ↓ قشر اوربیتوفرونتال (۶)، (بخصوص اوربیتال راست (۴)) و ↓ هسته دمدار (۵) (راست (۴)) و بر هم خوردن رابطه با تالاموس و سینگولای قدامی؟ ↑ قشر اوربیتوفرونتال (۲) (قسمت قدامی - خارجی (۲)) و ↑ هسته دمدار (۲) (راست (۲)) و پالیدوم، تالاموس و سینگولای قدامی؟ به کارگیری حافظه آشکار (تمپورال دوطرفه) به جای حافظه پنهان (استریاتوم تحتانی دوطرفه).
یافته‌های MRS	(۱) ↓ NAA در استریاتوم راست و سینگولای قدامی.
یافته‌های fMRI	با ایجاد علائم وسواسی (۱): ↑ قشر اوربیتوفرونتال، ↑ هسته دمدار راست، ↑ هسته لنتیکولار، ↑ سینگولای قدامی

هسته دمدار، تالاموس و سینگولای قدامی مشاهده می‌شود. بنابراین، پرفعالیتی قشر اوربیتوفرونتال که محل پردازش محرک‌های اجتماعی است، به شکل اشتغال ذهنی با محرک‌های مهم اجتماعی (همچون پاکیزگی، نظم و ترتیب و غیره) بروز می‌کند و پرفعالیتی مسیر مستقیم و نقص در عملکرد مسیر غیرمستقیم خود را به شکل پرفعالیتی تمام اجزاء حلقه مذکور (قشر اوربیتوفرونتال، هسته دمدار و تالاموس) نشان داده و موجب تداوم مهارگیخته یک مجموعه رفتاری مرتبط (همچون شستشوی طولانی، بازرسی مکرر و غیره) می‌گردد. آنان عنوان نمودند که بر اساس تئوری حلقه‌های متعدد موازی اختلال وسواسی - جبری را می‌توان معادل بیماری هانتینگتون در نظر گرفت که هر دو سازوکاری مشابه دارند (یعنی پرفعالیتی مسیر مستقیم و اختلال عملکرد مسیر غیرمستقیم)، اما در هر یک از آنها حلقه‌های متفاوتی دچار اختلال و پرفعالیتی می‌گردد. در بُعد آناتومی میکروسکوپی نیز این احتمال را مطرح کردند که ممکن است نوعی اختلال عملکرد انتخابی در استریوزوم‌ها وجود داشته باشد که خود منجر به نقص عملکرد مسیر غیرمستقیم و پرفعالیتی بخش متراکم جسم سیاه (SNc) و در نهایت افزایش فعالیت مسیر مستقیم می‌شود (شکل ۸).

نقد تئوری گروه UCLA

تئوری گروه UCLA را می‌توان از جنبه‌های مختلف مورد نقد قرارداد که به ترتیب شامل پیش فرض‌هایی که این تئوری بر آن بنا شده،

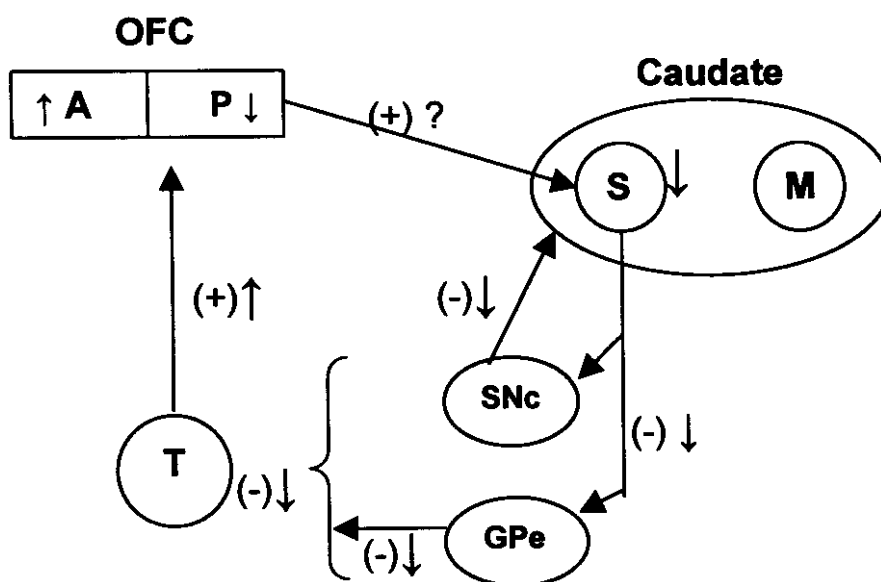
اختلال پیدا می‌کند و حافظه مهارتی سالم باقی می‌ماند (کاپلان و سادوک ۱۹۹۸).

اطلاعات فوق بستر مناسبی برای نظریه پرداززی درباره ساز و کار علائم و اختلالات روانپزشکی ایجاد می‌نمود که از آن بین اختلال وسواسی - جبری مناسبترین بنظر می‌رسید.

تئوری گروه UCLA در مورد اختلال وسواسی - جبری

محققان موسسه عصب - روانپزشکی UCLA - ساکسنا (Saxena)، باکستر (Baxter)، برودی (Brody) و شوارتز (Schwartz) - در نیمه دوم دهه نود بر اساس یافته‌های خود و اطلاعات موجود در زمینه تصویربرداری مغزی از بیماران مبتلا به اختلال وسواسی - جبری و با توجه به تئوری‌های رایج در مورد مدار قشری - زیر قشری به جمع بندی درباره مکانیسم ایجاد علائم وسواسی - جبری پرداختند (باکستر و همکاران ۱۹۹۶، برودی و ساکسنا ۱۹۹۶، ساکسنا و همکاران ۱۹۹۸). یافته‌های تصویربرداری مغز تا سال ۱۹۹۸ که توسط این محققان مورد استفاده قرار گرفته در جدول ۱ خلاصه شده است. تحقیقات آنها اختصاصاً با توموگرافی نشر پوزیترون (PET) بوده و جمع‌بندی‌شان نیز عموماً بر یافته‌های PET استوار است. آنها چنین نتیجه گرفتند که در مبتلایان به اختلال وسواسی - جبری ثابت‌ترین یافته پرفعالیتی قشر اوربیتوفرونتال (بخصوص قشر اوربیتوفرونتال قدامی - جانبی راست) است و در درجات بعدی پرفعالیتی

تالاموس	هسته‌های قاعده‌ای	قشر مغز	یافته‌های PET
پر فعالیتی تالاموس	پر فعالیتی هسته دمدار (کاهش فعالیت با درمان)	پر فعالیتی قشر اوربیتوفرونتال (بخصوص آنترولترال راست) ± پر فعالیتی سینگولای قدامی	
پر فعالیتی تالاموس دورسولترال ← (تداوم مجموعه‌های رفتاری = اجبار عملی)	پر فعالیتی استریاتوم و نرومدیال ← پر فعالیتی مسیر مستقیم ←	پر فعالیتی قشر اوربیتوفرونتال ← (اشتغال ذهنی با محرکهای اجتماعی = وسواس فکری)	آناتومی ماکروسکوپی (بر اساس الکساندر)
	اختلال استریوزوم ← پر فعالیتی مسیر مستقیم		آناتومی میکروسکوپی (بر اساس گریبیل)



شکل ۸- فرضیه گروه UCLA درباره OCD: طبق فرضیه گروه UCLA در اختلال وسواس - جبری به ترتیب افزایش فعالیت در قشر اوربیتوفرونتال، استریاتوم، مسیر مستقیم و تالاموس وجود دارد. برای توجیه فعالیت مسیر مستقیم (و نه غیر مستقیم) نوعی اختلال در استریوزوم (S) فرض شده که موجب پر فعالیتی نسبی مسیر مستقیم می‌گردد. (پیکان‌های به سمت پایین و بالا به ترتیب نشانه کاهش و افزایش فعالیت است). OFC: کورتکس اوربیتوفرونتال؛ A: قدام؛ P: خلف؛ S: استریوزوم؛ M: ماتریزوم؛ T: تالاموس؛ SNc: بخش متراکم جسم سیاه، GPe: گلوبوس پالیدوس خارجی.

یافته‌ها نشان دهنده همگرایی شدید اطلاعات در داخل هسته‌های قاعده‌ای است. بعلاوه، این همگرایی در مطالعات الکتروفیزیولوژیک نیز تایید شده است (کیمورا و همکاران ۱۹۹۶). اطلاعات رسیده به استریاتوم نه تنها طبق مدل گریبیل دچار واگرایی می‌شوند (مثلاً درون‌دادهای ارسالی از قشر حرکتی پا در قطعات مختلف استریاتوم پراکنده می‌شود) بلکه در همین سطح دچار همگرایی نیز می‌شوند (مثلاً نقاط مختلف قشر به یک قطعه از استریاتوم استتاله می‌فرستند) (پارنت و حضرتی ۱۹۹۵). این همپوشانی درون‌دادها در سطح خروجی هسته‌های قاعده‌ای (SNr/GPi) نیز یافت شده است به نحوی که یک نورون واحد در این سطح ممکن است تحت تأثیر وجوه عملکردی مختلف (مثلاً لیمبیک، ارتباطی، و حسی - حرکتی) باشد

ابزار تحقیق، روش تحلیل داده‌ها و نارسایی‌های درونی این تئوری و شواهد متفاوت و یا مخالف آن خواهد بود.

(۱) نقدپیش فرض‌ها: همانطور که قبلاً ذکر شد، پیش فرض تئوری گروه UCLA یعنی تئوری حلقه‌های متعدد موازی طی سالیان گذشته سخت مورد انتقاد قرار گرفته و یافته‌های گوناگونی بر ضد آن کشف شده است. تعداد نورون‌های گلوبوس پالیدوس به مراتب کمتر از استریاتوم است. این نورون‌ها دارای دندریت‌های طولی‌اند که با زاویه قائمه نسبت به آکسون‌های ارسالی از استریاتوم قرار گرفته و پوشیده از سیناپس‌های این آکسون‌ها هستند. به نحوی که ۸۰ تا ۹۰٪ سیناپس‌های موجود بر این دندریت‌ها از استریاتوم منشأ گرفته‌اند (کیتا و کیتایی ۱۹۹۴). همه این

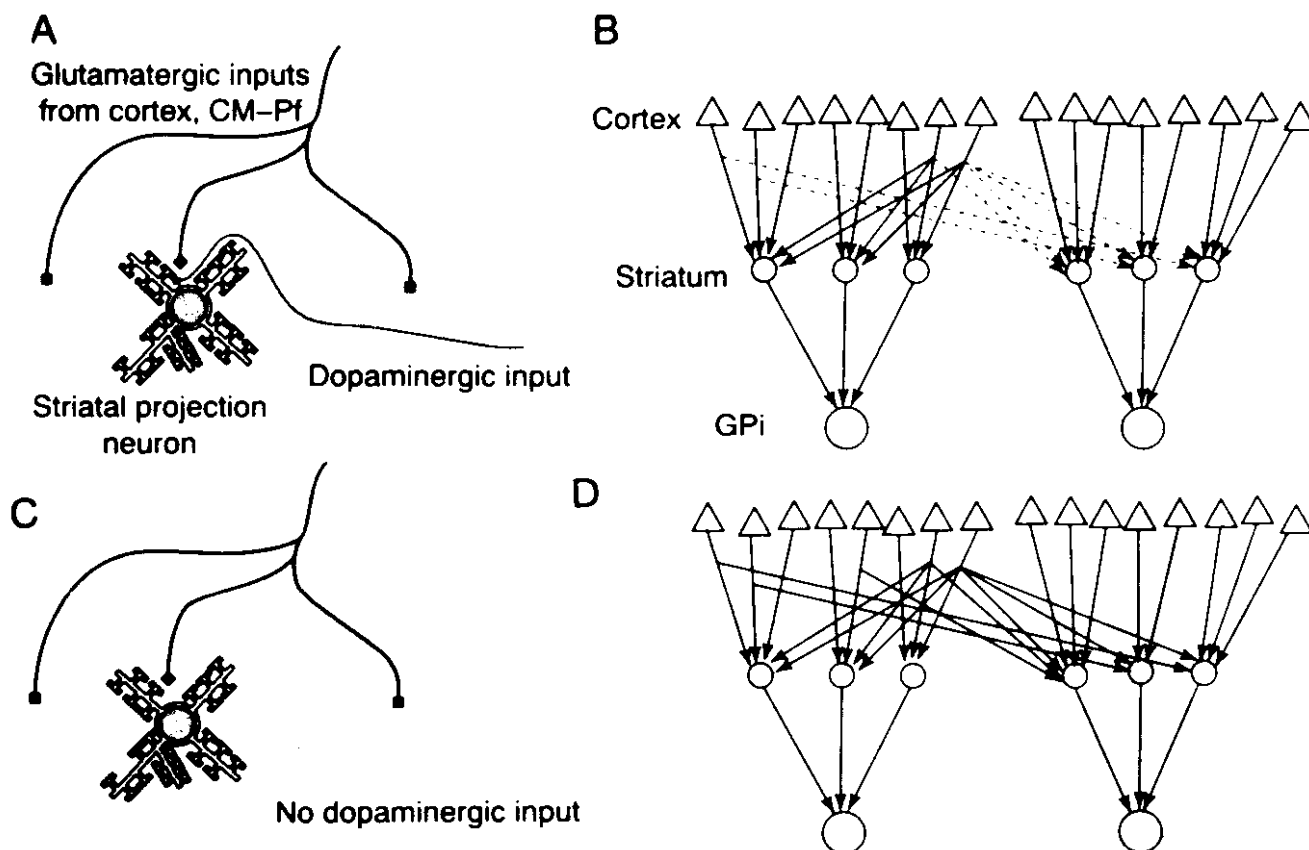
(پارنت ۱۹۹۰). چنین وضعیتی در سطح تالاموس نیز دیده می‌شود (گلدمن - رکیک و سلومون ۱۹۹۰). محدود کردن دروندادهای استریوزوم به سیستم لیمبیک و ماتریزوم به سیستم حسی - حرکتی نیز مورد سوال قرار گرفته است. بعنوان مثال، مشاهده شده که گرچه استپاله‌های آمیگدال بیشتر به استریوزوم ختم می‌شود، اما هیپوکامپ بیشتر با ماتریزوم‌ها در ارتباط است (روشن و همکاران ۱۹۸۵). گرچه برای این یافته‌های متناقض توجیهات و نظریاتی عنوان شده (و در بخش بعدی به یکی از آنها اشاره می‌شود) اما موضوع همچنان مورد منازعه باقی مانده است.

(۲) نقد ابزار تحقیق: وسیله اصلی تحقیق تصویربرداری کارکردی مغز (fMRI, PET, SPECT) بوده است و محققان گروه UCLA منحصرأ از PET استفاده نموده‌اند. همانطور که نمروف (Nemeroff) نیز اظهار نموده تفسیر یافته‌های تصویربرداری کارکردی مغز بر چند پیش فرض استوار است که هیچکدام اثبات نشده‌اند (نمروف و همکاران ۱۹۹۹). اولاً فرض شده که فرایندهای شناختی جمع شدنی هستند و یک فرایند شناختی بر فرایند شناختی دیگر اضافه می‌شود بدون آنکه تغییری در فرایند قبلی ایجاد نماید. در ثانی چنین فرض می‌شود که افزایش پردازش شناختی موجب افزایش خطی فعالیت نورونی می‌شود و بالاخره اینکه جریان خون یا متابولیسم یک ناحیه در تناظر یک به یک با فعالیت مغزی افزایش پیدا می‌کند. تنها با قبول بی‌چون و چرای این پیش فرض‌ها است که می‌توان افزایش خطی متابولیسم یا جریان خون مشاهده شده در تصویربرداری کارکردی مغز را نشان دهنده افزایش خطی در فعالیت مغزی و در نهایت فرایندهای شناختی در نظر گرفت. گرچه پیش فرض‌های مذکور هیچکدام اثبات شده نیستند، اما فعلاً یافته‌های تصویربرداری کارکردی با مسکوت گذاشتن موضوع و مسلم فرض کردن آنها تفسیر می‌شوند. در هر حال این امکان وجود دارد که روابط ریاضی دیگری بین متغیرهای مذکور وجود داشته باشد و این سوال مطرح می‌شود که شاید نتایج بی‌ثبات تصویربرداری کارکردی در اختلالات روانپزشکی بجز مشکلات عدیده دیگر (همچون ناهمگونی اختلالات روانپزشکی) بعلت نامناسب بودن مدل خطی عمومی (general linear model) برای استنباط آماری از داده‌ها باشد.

این انتقاد به طور کلی بر تمام مطالعات تصویربرداری کارکردی در اختلالات روانپزشکی وارد است. اما بطور اختصاصی در مورد اختلال وسواسی - جبری به یافته برگمن اشاره می‌شود (برگمن و همکاران ۱۹۹۸، شکل ۴). او نشان داد که در میمون‌ها بطور معمول فعالیت نورون‌های گلوبوس پالیدوس مستقل از هم و ناهمزمان (asynchronous) است که این حالت به شکل خط افقی در هنگام ثبت همبستگی متقاطع

(cross-correlogram) نمایان می‌گردد. اما با تجویز MPTP و از بین رفتن نورون‌های دوپامینی جسم سیاه، نورون‌های گلوبوس پالیدوس نوسانات همزمان (synchronous oscillations) با بسامد ۷-۴ و ۱۶-۱۰ هرتز نشان می‌دهند و ثبت همبستگی متقاطع به شکل امواج نیزه‌ای (spike) در می‌آید. این حالت را می‌توان مدل حیوانی برای توجیه بروز لرزش در بیماری پارکینسون تلقی کرد اما نتایج مهمتری نیز برای این مطالعه می‌توان تصور نمود. یک نتیجه مهم این است که گرچه ارتباطات جانبی متعددی در استریاتوم وجود دارد و هر نورون منفرد از نورون‌ها و نواحی متعددی استپاله دریافت می‌کند، اما این حالت تنها نشان دهنده حداکثر ظرفیت‌های سیستم است و به طور معمول به دلیل اثرات تعدیلی (modulatory) دوپامین بسیاری از دروندادهای خاموش باقی می‌مانند و کل سیستم به سوی مدل «حلقه‌های متعدد موازی» سوق داده می‌شود که خود را به شکل فعالیت مستقل نورون‌های گلوبوس پالیدوس نمایان می‌سازد. اما با برداشته شدن اثرات تعدیلی دوپامین، دروندادهای و ارتباطات جانبی مختلف فعال شده و سیستم به سوی مدل «اشتراک اطلاعات» سوق داده می‌شود که حاصل آن فعالیت همزمان نورون‌های گلوبوس پالیدوس خواهد بود (شکل ۹). نتیجه کلی‌تری که می‌توان از این مطالعه گرفت این است که اختلال عملکرد هسته‌های قاعده‌ای لزوماً به شکل افزایش یا کاهش فعالیت بروز نمی‌کند بلکه می‌تواند به شکل تغییری در طرح فعالیت نورون‌ها باشد که با تغییر چندانی در میزان کلی متابولیسم هسته‌های قاعده‌ای همراه نبوده یا حتی ممکن است اختلال عملکرد این هسته‌ها به دلیل فعال کردن ارتباطات خاموش، موجب افزایش مصرف انرژی و میزان کلی متابولیسم شود. بنابراین، افزایش متابولیسم در هسته‌های قاعده‌ای لزوماً مترادف با افزایش فعالیت این هسته‌ها نیست بلکه می‌تواند نشانه اختلال و حتی کاهش عملکرد آنها باشد و از طرف دیگر طبیعی بودن متابولیسم این هسته‌ها نیز نمی‌تواند اختلال عملکرد این هسته‌ها را رد کند. به بیان دیگر، ممکن است روابط متنوعی بین نحوه عملکرد سیستم، میزان فعالیت نورون‌های هسته‌های قاعده‌ای و میزان متابولیسم آنها وجود داشته باشد و آشکار است که معادل در نظر گرفتن افزایش متابولیسم این نواحی با افزایش فعالیت آنها به دلیل مسلم انگاشتن پیش فرضهائی است که قبلاً به آنها اشاره شد.

(۳) نقد نحوه تحلیل یافته‌ها: جمع‌بندی گروه UCLA از یافته‌های مطالعات مختلف بدون متآنالیز بوده و بظاهر تنها با جمع ساده جبری صورت گرفته است. (مثلاً از ۷ مقاله‌ای که مبتلایان به OCD را با گروه کنترل مقایسه کرده‌اند ۵ مورد افزایش متابولیسم قشر اوربیتوفرونتال



شکل ۹- فرضیه اثرات تعدیلی دوپامین بر ارتباطات عملکردی در هسته‌های قاعده‌ای: این احتمال وجود دارد که عمل اصلی دوپامین، تنظیم میزان ارتباط بین اجزاء مختلف هسته‌های قاعده‌ای باشد. در حالت طبیعی (A) انتهای دوپامین موجود بر روی خارهای استریاتومی درون‌داده‌های واگرای گلوتامینرژیک را به استریاتوم مهار نموده و در نتیجه روابط تقاطعی را بین مسیرها کاهش می‌دهند. در این حالت (B) روابط تقاطعی تضعیف شده (خطوط منقطع) و سیستم به سوی مدل حلقه‌های مجزای موازی سوق داده می‌شود. بدنای تخلیه دوپامین (C) این حالت از بین رفته و در نتیجه، فعالیت سلولهای گلوبوس پالیدوس سینکرون می‌شود (D).

چشم پوشی کرد، تئوری گروه UCLA با نواقص و کاستی‌های درونی همراه است. این تئوری در سطح آناتومی میکروسکوپی بر کم کاری استریوزوم و مسیر غیرمستقیم و پرکاری مسیر مستقیم تکیه می‌کند. این مؤلفان به عنوان شاهد از یافته‌هایی که نشان دهنده رابطه قشر اوربیتوفرونتال خلفی با استریوزوم‌های ناحیه استریاتوم شکمی است (ابلن و گریپیل ۱۹۹۵) ذکر می‌کنند. به میان آورده‌اند (ساکسنا و همکاران ۱۹۹۸). جالب اینجا است که در مطالعه راج (Rauch) شدت علائم در مبتلایان به اختلال وسواسی - جبری (OCD) با متابولیسم قشر اوربیتوفرونتال خلفی رابطه منفی و با متابولیسم قشر اوربیتوفرونتال قدامی رابطه مثبت داشته است (راج و همکاران ۱۹۹۴). گرچه می‌توان این یافته‌ها را بر اساس فرضیه گروه UCLA بدین شکل تفسیر نمود که حلقه قشر اوربیتوفرونتال خلفی - استریوزوم‌های استریاتوم شکمی - مسیر غیرمستقیم دچار کاهش فعالیت است اما برای پرکاری حلقه موازی دیگری که احتمالاً شامل قشر

نشان داده‌اند. بنابراین، اکثر یافته‌ها به نفع پرفعالیتی قشر اوربیتوفرونتال است. بدیهی است که چنین استدلال‌هایی تنها هنگامی درست است که همه مقالات دقیقاً وزنی برابر با یکدیگر داشته باشند. از طرف دیگر، به نظر می‌رسد این محققین یک خطای منطقی دیگر نیز مرتکب شده‌اند: در مطالعات مختلف ناهنجاری‌های متفاوتی در نواحی مختلف قشر اوربیتوفرونتال دیده شده است (مثلاً یکی در اوربیتال راست، دیگری در اوربیتال چپ و سومی در قسمت قدامی جانبی آن). همین حالت در مورد هسته‌های قاعده‌ای نیز صدق می‌کند (مثلاً یکی در هسته دمدار چپ، دیگری در هسته دمدار راست و سومی در گلوبوس پالیدوس و الی آخر). هر کدام از این نواحی عملکرد متفاوتی داشته و ناهنجاری آن معنای متفاوتی خواهد داشت و نمی‌توان آنها را به سادگی تحت لوای اصطلاحات کلی همچون ناهنجاری قشر اوربیتوفرونتال و هسته‌های قاعده‌ای جمع کرد.

۴) نقد ساختار درونی تئوری: حتی اگر بتوان از تمام انتقادات قبلی

به آگاهی بیماران باشد.

ب) در سال‌های گذشته گزارش‌هایی از اسپکتروسکوپی رزونانس مغناطیسی (MRS) در بیماران مبتلا به اختلال وسواسی - جبری منتشر شده (ایرت و همکاران ۱۹۹۷، بارتا و همکاران ۱۹۹۸) که نشان دهنده کاهش N استیل آسپاراتات (NAA) در استریاتوم این بیماران بوده است. NAA نشانه‌ای از تراکم نورونی تلقی می‌شود. بنابراین، به نظر می‌رسد که در این افراد نوعی تخریب یا کاهش نورونی ایجاد شده باشد. بارتا (Bartha) برای چنین تخریبی دو مکانیسم پیشنهاد می‌کند: یک فرضیه می‌تواند افزایش دروندادهای گلوتامینرژیک به دلیل پرفعالیتی قشر اوربیتوفرونتال باشد که منجر به فرآیندی معروف به تحریک سمی (excitotoxic process) شده و در نتیجه موجب تخریب نورون‌های استریاتوم گردد. البته بر طبق این فرض باید در اوایل سیر بیماری پرفعالیتی استریاتوم و در مراحل مزمن بیماری کاهش فعالیت آن (به دلیل تخریب نورون‌ها) دیده شود. این فرضیه می‌تواند توجیه کننده عدم ثبات یافته‌های تصویر برداری نیز باشد اما به هرحال برای اثبات آن به تحقیقی احتیاج است که مبتلایان به اختلال وسواسی - جبری را در مراحل اولیه و مزمن بیماری مقایسه نماید. فرض دوم وجود یک فرایند خود ایمنی بر ضد نورون‌های استریاتوم است که در زیر به آن اشاره خواهد شد.

ج) در سال‌های گذشته رابطه چشمگیری بین بیماری‌های هسته‌های قاعده‌ای و اختلال وسواسی - جبری یافت شده است. اصولاً این اختلال در بیماری‌های هسته‌های قاعده‌ای شایع است. مثلاً ۵۰٪ مبتلایان به سندرم تورت و ۵۷٪ بیماران مبتلا به پارکینسون دچار اختلال وسواسی - جبری هستند. این اختلال در بیماری هانتینگتون و پارکینسونیسم متعاقب آنسفالیت نیز شایع است اما احتمالاً از این بین مهمترین بیماری‌هایی که در سال‌های گذشته مورد توجه بوده‌اند کره سیدنهام و اختلال وسواسی - جبری متعاقب عفونت‌های استرپتوکوکی و PANDAS می‌باشد (اسبار و همکاران ۱۹۹۸، سودو و همکاران ۱۹۸۹، عباس و همکاران ۱۹۹۶، گاروی و همکاران ۱۹۹۸، اسبار و همکاران ۱۹۹۸، گید و همکاران ۱۹۹۶). اختلال وسواسی - جبری در ۷۰٪ مبتلایان به کره سیدنهام دیده می‌شود. طی این بیماری، آنتی‌بادی تولید شده در اثر ابتلا به عفونت استرپتوکوک‌های بتا همولیتیک گروه A، موجب تخریب نورون‌های هسته‌های قاعده‌ای (بخصوص هسته دمدار و زیرتالاموس) می‌شود. از آن مهمتر در سال‌های گذشته گزارش‌های متعددی انتشار یافته که تخریب هسته‌های قاعده‌ای در اثر ضربه یا انفارکتوس موجب اختلال وسواسی - جبری شده است (لوپز و همکاران ۱۹۹۷، لوپز و همکاران ۱۹۹۷، کانت و همکاران ۱۹۹۶، لاپلان و

اوربیتوفرونتال قدامی - ماتریزوم‌ها - مسیر مستقیم خواهد بود شواهد میکروسکوپی قطعی ارائه نشده است. به نظر می‌رسد که در حال حاضر فرضیه نقص و کم کاری استریوزوم‌ها با شواهد عینی پشتیبانی نشده و سخن گفتن از آن به رفع ابهامات و تناقضات کمک نمی‌کند.

موضوع دیگر، مبهم بودن نقش سینگولا در این تئوری است. در سال‌های گذشته یافته‌هایی به نفع (ایرت و همکاران ۱۹۹۷، برایتر و همکاران ۱۹۹۶، پرانی و همکاران ۱۹۹۵، سودو و همکاران ۱۹۸۹) و برضد (ایرل و همکاران ۱۹۹۸، ساخدف و‌های ۱۹۹۶، های و همکاران ۱۹۹۳) مبنی بر نقش سینگولا در تولید علائم وسواسی ارائه شده است. گرچه ناموفق بودن سینگولاتومی در درمان اختلال وسواسی - جبری در چند سال گذشته مورد تأکید قرار گرفته است و موجب شده که برخی نقش آن را در بیماریزایی اختلال وسواسی - جبری فرعی قلمداد کنند اما پرفعالیتی سینگولا که در تصویربرداری کارکردی مکرراً گزارش شده و مورد تأیید گروه UCLA قرار گرفته، نوعی توجیه و تفسیر را برای آن الزامی می‌سازد.

۵) شواهد مخالف و یا متفاوت: شواهد فراوانی وجود دارد که در OCD اختلال عملکرد هسته‌های قاعده‌ای وجود دارد. بدیهی است که باید بین اختلال عملکرد و پرفعالیتی هسته‌های قاعده‌ای تفاوت قائل شد. این شواهد را می‌توان در سه دسته طبقه بندی کرد:

الف) در سال‌های گذشته گزارش‌های جالب توجهی ارائه شده که مبتلایان به اختلال وسواسی - جبری در زمینه حافظه مهارتی / پنهان (procedural/ implicit memory) دچار اشکال هستند (اسکوریر ۱۹۹۲، راوچ و همکاران ۱۹۹۷، ماتاییکس - کولز و همکاران ۱۹۹۹). از این بین یافته راوچ بسیار جالب توجه است. او نشان داد که این بیماران در انجام یک تکلیف یادگیری سکانس مهارتی (procedural sequence learning task) به خوبی افراد گروه شاهد عمل می‌کنند اما در حالی که این تکلیف در گروه شاهد موجب فعال شدن دو طرفه استریاتوم تحتانی می‌شود، در مبتلایان به اختلال وسواسی - جبری باعث فعالیت دو طرفه تمپورال داخلی می‌گردد. از این یافته اینگونه می‌توان نتیجه گرفت که مدار قشری - هسته‌های قاعده‌ای (که مسئول یادگیری مهارتی و پنهان است) در این افراد دچار اختلال است. لذا این افراد بطور جبرانی از حافظه اخباری / آشکار (declarative/ explicit memory) برای انجام تکلیف استفاده می‌کنند. به هرحال چنین یافته‌ای می‌تواند نشانه اختلال عملکرد در هسته‌های قاعده‌ای و مدار قشری - زیر قشری (و نه پرفعالیتی آن) باشد و دیدگاهی جدید در مورد بیماریزایی اختلال وسواسی - جبری ایجاد نماید. بخصوص که می‌تواند مدل مناسبی برای توجیه علت راه یابی مکرر اطلاعات

آمیگدال- مرکزی (amygdalocentric model) که مبتنی بر نقش مرکزی آمیگدال در ایجاد و تداوم ترس‌های شرطی شده در حیوانات آزمایشگاهی است. در این مدل فرض می‌شود که علت بروز علائم وسواسی- جبری اجتناب از ترس‌های شرطی شده است. به عبارتی دیگر، رفتارهای جبری و تکراری، عملی جبرانی برای اجتناب از این ترسها محسوب می‌شوند. بنابراین شاید مدل مذکور توضیح مناسبی برای اجزاء انگیزشی، هیجانی و اضطرابی در اختلال وسواسی - جبری باشد. مدل‌های نورترانسسمیتری (عمدتاً فرضیه سرتونزیک) نیز به جهت اثرات درمانی داروهای مهار کننده باز جذب مجدد سرتونین مورد توجه قرار گرفته‌اند. این مدل‌ها بیماریزایی این اختلال را در سطح نوروشیمیایی توضیح می‌دهند. مدل‌های مذکور را می‌توان فرضیات مکمل یا رقیب برای مدل قشری- زیر قشری در نظر گرفت. سرانجام آن که از فرضیات و یافته‌های موجود می‌توان برای فهم بیشتر بیماری‌هائی همچون اختلال وسواسی - جبری استفاده کرد. گرچه مانند همیشه میزان معلومات ما نسبت به مجهولات ناچیز است و برای شناختی دقیق‌تر و قطعی‌تر به دانش بیشتری احتیاج خواهد بود.

همکاران (۱۹۸۹). بی‌تردید چنین مواردی را که هسته‌های قاعده‌ای از بین رفته‌اند نمی‌توان با تنوری گروه UCLA که مستلزم پر فعالیتی هسته‌های قاعده‌ای است توجیه نمود.

نتیجه‌گیری

در دهه گذشته تلاش‌های چشمگیری برای تبیین زیست شناختی اختلال وسواسی - جبری صورت گرفته است. در سال‌های اخیر مدل قشری- زیر قشری برای توضیح ساز و کار بروز علائم وسواسی - جبری مورد توجه قرار گرفته است. در یک نگاه کلی این مدل می‌تواند بعضی از جنبه‌های اختلال وسواسی- جبری را به خوبی توضیح دهد. مثلاً فعالیت مهار گسیخته آن می‌تواند علت رفتار تکراری و اجباری باشد و نقص عملکرد آن می‌تواند در اثر تغییر مسیر و راه‌یابی اطلاعات از حافظه پنهان به حافظه آشکار موجب افکار مزاحم و ناخواسته شود. اما این مدل در جزئیات با مشکلات متعددی مواجه بوده و با کاستی‌ها و تناقضاتی همراه است. مدل‌های دیگری نیز برای اختلال وسواسی- جبری وجود دارند که در این مقاله به آنها پرداخته نشد (راوچ و همکاران ۱۹۹۸). از جمله مدل

منابع

Abbas S, Khanna S & Taly AB (1996). Obsessive - compulsive disorder and rheumatic chorea: is there a connection? *Psychopathology*. 29, 193-197.

Alexander GE, DeLong MR & Strick PL (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*. 9, 357-381.

Aosaki T, Kimura M & Graybiel AM (1995). Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate striatum. *Journal of Neurophysiology*. 73, 1234-1252.

Asbahr FR, Negrao AB & Gentil V (1998). Obsessive - compulsive and related symptoms in children and adolescents with rheumatic fever with and without chorea: a prospective 6-month study. *American Journal of Psychiatry*. 155, 1122-4.

Bartha R, Stein MB & Williamson PC (1998). A short echo ¹H spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive-compulsive disorder and comparison subjects. *American Journal of Psychiatry*. 155, 1584-1591.

Baxter LR, Saxena S & Brody AL (1996). Brain mediation of obsessive-compulsive disorder symptoms:

evidence from functional brain imaging studies in the human and non - human primate. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*. 1, 32-47.

Bergman H, Feingold A & Nini A (1998). Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends in Neuroscience*. 21, 32-38.

Breiter HC, Rauch SL & Kwong KK (1996). Functioning magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*. 49, 595-606.

Brody AL & Saxena S (1996). Brain imaging in obsessive-compulsive disorder: evidence for the involvement of frontal-subcortical circuitry in the mediation of symptomatology. *CNS Spectrums*. 1, 27-41.

DeLong (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia. *Trends in Neuroscience*. 13, 281-285.

Desban M, Gauchy C & Kemel ML (1989). Tree-dimensional organization of the striosomal compartment and patchy distribution of striatonigral projections in the matrix of the cat caudate nucleus. *Neuroscience*. 29, 551-566.

- Ebert D, Speck O & Konig A (1997). ^1H -magnetic resonance spectroscopy in obsessive compulsive disorder: evidence for neuronal loss in the cingulate gyrus and the right striatum. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 74, 173-176.
- Eblen F & Graybiel AM (1995). Highly restricted origin of prefrontal cortical inputs to striosomes in the macaque monkey. *Journal of Neuroscience*. 15, 5999-6013.
- Garvey MA, Giedd J & Swedo SE (1998). PANDAS: The search for environmental triggers of pediatric neuropsychiatric disorders, lessons from rheumatic fever. *Journal of Child Neurology*. 13, 413-423.
- Gazzaniga M, Ivry R & Mangun G (1998). *Cognitive Neuroscience: The Biology of the Mind*, 1st ed, New York: W.W.Norton & Company.
- Gerfen CR (1992). The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia. *Annual Review of Neuroscience*. 15, 285-320.
- Gerfen CR, Keefe KA & Cauda EB (1995). D1-and D2-dopamine receptor function in the striatum: Coactivation of D1-and D2-dopamine receptors on separate populations of neurons results in potentiated immediate early gene responses in D1-containing neurons. *Journal of Neuroscience*. 15, 8167-8176.
- Giedd IN, Rapoport JL & Leonard HL (1996). Case study: acute basal ganglia enlargement and obsessive - compulsive symptoms in an adolescent boy. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 35, 913-915.
- Giménez - Amaya JM & Graybiel AM (1990). Compartmental origins of the striatopallidal projection in the primate. *Neuroscience*. 34, 111-126.
- Goldman - Rakic PS & Selemon LD (1990). New frontiers in basal ganglia research. *Trends in Neuroscience*. 13, 241-144.
- Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW & Kimura M (1994). The basal ganglia and adaptive motor control. *Science*. 265, 1826-1831.
- Graybiel AM & Ragsdale CW (1978). Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkey, and cat demonstrated by acetylcholinesterase staining. *Proceedings of the National Academy of Science USA*. 75, 5723-5726.
- Haber SN, Groenewegen HJ & Grove EA (1985). Efferent connections of the ventral pallidum: evidence of a dual striato-pallidofugal. *Journal of Comparative Neurology*. 235, 322-335.
- Hall H, Sedvall G & Magnusson O (1994). Distribution of D1-dopamine receptors and dopamine and its metabolites in the human brain pathway. *Neuropsychopharmacology*. 11, 245-256.
- Hay PJ, Sachdev PS & Cumming S (1993). Treatment of obsessive-compulsive disorder by pschosurgery. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 87, 197-207.
- Hazrati LH, Parent A & Mitchell S (1990). Evidence for interconnections between the two segments of the globus pallidus in primates: a PHP-L anterograde tracing study. *Brain Research*. 533, 171-175.
- Irlé E, Exner C & Thielen K (1998). Obsessive - compulsive disorder and ventromedial frontal lesions: clinical and neuropsychological findings. *American Journal of Psychiatry*. 155, 255-263.
- Kant R, Smith SL & Duffy JD (1996). Obsessive - compulsive disorder after closed head injury: review of literature and report of four cases. *Brain Injury*. 10, 55-63.
- Kaplan HI & Sadock BJ (1998). *Synopsis of Psychiatry*, 8th ed, Williams & Wilkins, Baltimore. 76-97.
- Kimura M, Kato M & Shimazaki H (1996). Neural information transferred from the putamen to the globus pallidus during learned movement in the monkey. *Journal of Neurophysiology*. 76, 3771-86.
- Kita H & Kitai ST (1994). The morphology of globus pallidus projection neurons in the rat: an intracellular staining study. *Brain Research*. 636, 308-19.
- Laplane D, Levasseur M & Pillon B (1989). Obsessive - compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions: a neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron emission tomography study. *Brain*. 112, 699-725.
- Lopez OL, Berthier ML & Backer JT (1997). Creutzfeldt-Jakob disease with features of obsessive-compulsive disorder and anorexia nervosa: the role of cortical - subcortical systems. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*. 10, 120-124.
- Lopez RF, Gunay I & Glaser N (1997). Obsessive - compulsive disorder in a woman with left basal ganglia infarct: a case report. *Behavioural Neurology*. 10, 101-103.
- Mataix-cols D, Junqué C & Sánchez-Turet M (1999). Neuropsychological functioning in a subclinical obsessive-compulsive sample. *Biological Psychiatry*. 45, 898-904.
- Nemeroff CB, Kilts CD & Beans GS (1999). Functional brain imaging: twenty first century phrenology or psychobiological advance for the Millennium? *American Journal of Psychiatry*. 156, 671-673.

Parent A (1990). Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in Neuroscience*. 13, 254-258.

Parent A & Hazrati LN (1995). Functional anatomy of the basal ganglia: the cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research Review*. 20, 91-127.

Perani D, Colombo C & Bressi S (1995). [^{18}F] FDG PET Study in obsessive - compulsive disorder: a clinical / metabolic correlation study after treatment. *British Journal of Psychiatry*. 166, 244-250.

Rauch SL, Jenike MA & Alpert NM (1994). Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15- labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Archives of General Psychiatry*. 51, 62-70.

Rauch SL, Savage CR & Alpert NM (1997). Probing striatal function in obsessive-compulsive disorder: a PET study of implicit sequence learning. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 9, 568-573.

Rauch SL, Whalen PJ, Dougherty D & Jenike MA (1998). Neurobiologic models of obsessive - compulsive disorder. In Jenike MA, Baer L, Minichiello W, editors: *Obsessive - Compulsive Disorders: Practical Management*, 3rd ed, St. Louis: Mosby Inc.

Russchen FT, Bakst I & Amaral DG (1985). The

amygdalostriatal projections in the monkey: an anterograde tracing study. *Brain Research*. 329, 241-257.

Sachdev P & Hay P (1996). Site and size of lesion and psychosurgical outcome in obsessive-compulsive disorder: a magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*. 39, 739-742.

Saxena S, Brody AL, Schwartz JM & Baxter LR (1998). Neuroimaging and frontal - subcortical circuitry in obsessive - compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry*. 173 (suppl 35), 26-27.

Smith AD & Bolam JP (1990). The neural networks of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. *Trends in Neuroscience*. 13, 259-265.

Squire LR (1992). Memory and the hippocampus: A synthesis of findings from rats, monkeys and humans. *Psychology Reviews*. 99, 195-231.

Swedo SE, Schapiro MG & Grady CL (1989). Cerebral glucose metabolism in childhood onset obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*. 46, 518-523.

Swedo SE, Rapoport JL & Cheslow DL (1989). High prevalence of obsessive - compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *American Journal of Psychiatry*. 146, 246-249.