



دانشگاه تربیت معلم

دانشکده علوم - گروه زیست شناسی

پایان نامه

جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

رشته فیزیولوژی جانوری

عنوان:

بررسی مکانیسم دوپامینی ناحیه ی تگمنتوم شکمی در اضطراب ناشی از نیکوتین در آمیگدال مرکزی در موش صحرایی نر نژاد ویستار

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر پروین رستمی

اساتید مشاور:

جناب آقای دکتر محمدرضا زرین دست

جناب آقای دکتر محمد نبیونی

دانشجو:

نفیسه اصلاحی

تیر ۹۰

شکر و سپاس خدا را که بزرگترین امید و یاور در لحظه لحظه زندگیست...

تقدیم به مهربان فرشتگانی که:

لحظات ناب باور بودن، لذت و غرور دانستن، جسارت خواستن، عظمت رسیدن و تمام

تجربه های یکتا و زیبای زندگی، مدیون حضور سبز آنهاست.

تقدیم به پدرم:

که شانه های خسته اش تکیه گاه زندگی بوده است، اسطوره زندگی، پناه خستگیم و امید بودنم

تقدیم به مادرم:

دریای بی کران فداکاری و عشق که وجودم برایش همه رنج بود و وجودش برایم همه مهر

خواهران نازنینم؛

که وجودشان شادی بخش و صفایشان مایه آرامش من است، خوشبختی و موفقیت آن ها در

تمام مراحل زندگی آرزوی قلبی ام است.

تشکر و قدردانی:

به پایان رساندن این تحقیق جز با کمک های فراوان اساتید محترم و دوستان عزیزم امکان پذیر نبود، با سپاس فراوان از:

۱-استاد ارجمند سرکار خانم دکتر پروین رستمی که افتخار شاگردیشان را در دوره کارشناسی ارشد داشتم و از راهنمایی های ایشان بسیار بهره بردم.

۲- از استادگرامی جناب آقای دکتر محمد رضا زرین دست که صبورانه مرا در به پایان رساندن این کار یاری نمودند و از راهنمایی های ایشان به عنوان استاد مشاور بهره بردم صمیمانه سپاسگذارم.

۳-جناب آقای دکترمحمد نیونی که افتخار شاگردیشان را در دوره کارشناسی ارشد داشتم و از کمک های ایشان به عنوان استاد مشاور بهره مند بودم.

۴- داور خارجی سرکار خانم دکتر رامش احمدی که زحمت خواندن و داوری پایان نامه را کشیدند.

۵-داور داخلی سرکار خانم دکتر آذرنیا که افتخار شاگردیشان را در دوره کارشناسی ارشد داشتم و زحمت داوری پایان نامه را کشیدند.

۶-سرکار خانم دکتر رضایوف استاد عزیز که در تمام مدت انجام پایان نامه از راهنمایی های ارزشمند ایشان استفاده نمودم و از هیچ کمکی دریغ نمودند، کمال تشکر و قدردانی را از ایشان دارم.

از دوست گرامی آقای آرش آقامحمدی و جناب آقای دکتر ناصحی و همچنین خانم ها نظری و علیچانپور دانشجویان محترم دکترای فیزیولوژی دانشگاه تهران،همچنین خانم دکتر حمیدخانی ها کمال تشکر را دارم.

از گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران و جناب آقای دکتر صاحبقرانی به واسطه کمک های ایشان کمال تشکر را دارم.

از سرکار خانم فلاح و تمامی دوستان عزیزم کمال تشکر را دارم.

چکیده

اضطراب یک پدیده ی پیچیده با علل و نتایج اجتماعی و روانی مهم می باشد. از دیرباز اضطراب و ترس از جمله مباحث مهم روان شناختی بوده و همواره برای کنترل اضطراب راه حل ها و داروهای مختلفی با مکانیسم اثرات متفاوت ارائه شده است. درک مکانیسم دخیل در این رابطه ما را به سمت یافتن داروهای جدیدتر و درمان مؤثرتر آن هدایت می نماید. در مطالعه ی حاضر، دخالت گیرنده های دوپامینی ناحیه ی تگمتوم شکمی (VTA) در اثرات شبه اضطرابی ناشی از تزریق نیکوتین درون آمیگدال مرکزی (CeA) مورد بررسی قرار گرفت. در این تحقیق که به روش Elevated plus-maze (EPM) انجام شد از موش های صحرایی (Rat) نر بالغ نژاد ویستار استفاده شد. جانوران پس از جراحی و کانول گذاری یک طرفه (سمت چپ) در ناحیه ی CeA و VTA یک هفته دوره ی بهبودی را طی کرده و برای تست آماده شدند. تزریق نیکوتین درون آمیگدال مرکزی با دوز ($1\mu\text{g}/\text{rat}$) کاهش معنی داری در درصد زمان سپری شده در بازوی باز (%OAT) و درصد ورود به بازوی باز (%OAE) نشان داد، ولی اثری بر فعالیت حرکتی نداشت که نشان دهنده پاسخ شبه اضطرابی است. تزریق دوزهای مختلف Sulpiride آنتاگونیست گیرنده دوپامینی ($0.2, 0.3, 0.5, 0.7, 1\mu\text{g}/\text{rat}$) D2 داخل VTA اثر خاصی در %OAE و یا %OAT نداشت. این در حالی است که تزریق SCH آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D1 (دوز $0.5\mu\text{g}/\text{rat}$) به درون VTA باعث افزایش %OAE شد که نشان دهنده اثر شبه اضطراب زدایی این دارو است. تزریق همزمان دوزهای مختلف آنتاگونیست ها به همراه دوز موثر نیکوتین ($1\mu\text{g}/\text{rat}$) افزایش دهنده %OAT و %OAE بود ولی اثری بر فعالیت حرکتی نداشت. نتایج می تواند نشان دهنده دخالت گیرنده های D1 و D2 ناحیه ی تگمتوم شکمی در بیان اضطراب و تأثیر این گیرنده ها در اثرات شبه اضطرابی ناشی از تزریق نیکوتین در آمیگدال مرکزی در دستگاه EPM باشد.

در بررسی بافتی که از طریق رنگ آمیزی H&E در برش عرضی از آمیگدال در نمونه ی تیمار شده با نیکوتین انجام گرفت، تفاوت قابل ملاحظه ای از نظر تعداد سلول ها بین گروه کنترل که سالیین دریافت نموده بودند و گروه تیمار شده با نیکوتین مشاهده نشد.

کلمات کلیدی: ناحیه ی تگمتوم شکمی (VTA)، آمیگدال مرکزی (CeA)، نیکوتین، SCH، Sulpiride، اضطراب، Elevated plus-maze (EPM)، موش صحرایی (رت)

فهرست مطالب

چکیده ی فارسی

صفحه

عنوان

فصل اول: مقدمه

۲	۱-۱ اضطراب
۲	۲-۱ انور و آناتومی اضطراب
۳	۳-۱ نقش بخش های مختلف در اضطراب
۳	۳-۱-۱ آمیگدال
۶	۳-۲-۱ ناحیه ی تگمتوم شکمی
۹	۳-۳-۱ هیپوتالاموس
۹	۳-۴-۱ اسپتوم
۹	۳-۵-۱ هیپوکامپ
۱۰	۳-۶-۱ ماده ی خاکستری دورقناتی
۱۰	۴-۱ سیستم کولینرژیک
۱۰	۴-۱-۱ استیل کولین
۱۲	۴-۲-۱ نیکوتین
۱۲	۴-۳-۱ گیرنده های کولینرژیک
۱۳	۴-۳-۱-۱ گیرنده های موسکارینی
۱۴	۴-۳-۲-۱ گیرنده های نیکوتینی
۱۴	۴-۴-۱ انواع گیرنده های نیکوتینی
۱۵	۴-۵-۱ مکانیسم عمل گیرنده های نیکوتینی
۱۶	۵-۱ سیستم دوپامینرژیک
۱۶	۵-۱-۱ دوپامین
۱۷	۵-۱-۱-۱ بیوستز دوپامین
۱۸	۵-۱-۲ ذخیره و آزادسازی دوپامین
۱۸	۵-۱-۳ بازجذب و متابولیسم دوپامین

۱۹	۲-۵-۱ مسیره‌های دوپامینرژیک
۲۰	۳-۵-۱ ساختارگیرنده های دوپامینی
۲۰	۴-۵-۱ انواع گیرنده های دوپامینی
۲۴	۵-۵-۱ مسیرانتقال پیام دوپامینی
۲۵	۶-۵-۱ آناتومی سیستم های دوپامینرژیک مرکزی
۲۶	۷-۵-۱ دوپامین واضطراب
۲۷	۶-۱ نوروشیمی اضطراب
۳۱	۷-۱ فرضیات و اهداف تحقیق

فصل دوم: مواد و روش ها

۳۳	۱-۲ جانوران
۳۳	۲-۲ زمان انجام آزمایش ها
۳۴	۳-۲ وسایل، مواد و داروها
۳۵	۴-۲ جراحی استرئوتکس و تزریقات درون مغزی
۳۷	۵-۲ دستگاه ماز مرتفع به علاوه
۳۷	۶-۲ تست رفتاری
۳۸	۷-۲ گروه های آزمایشی
۳۸	۱-۷-۲ تزریق درون CeA ی نیکوتین
۳۸	۲-۷-۲ تزریق Sulpiride آنتاگونیست D2 درون VTA در غیاب و حضور نیکوتین
۳۹	۳-۷-۲ تزریق SCH آنتاگونیست D1 درون VTA در غیاب و حضور نیکوتین
۳۹	۸-۲ برش مغزی
۴۱	۹-۲ آنالیز آماری
۴۱	۱۰-۲ بررسی بافتی

فصل سوم: نتایج

۴۴	۱-۳ اثرات تزریق درون CeA ی نیکوتین
۴۴	۲-۳ اثرات تزریق Sulpiride درون VTA در غیاب و حضور نیکوتین

۴۴ ۳-۳ اثرات تزریق SCH درون VTA در غیاب و حضور نیکوتین

۵۳ **فصل چهارم: بحث و تفسیر**

۶۴ **پیشنهادات**

۶۵ **منابع**

۷۷ **چکیده ی انگلیسی**

فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
۴۶	نمودار ۳-۱ اثرات تزریق درون CeA ی نیکوتین
۴۷	نمودار ۳-۲A اثرات تزریق Sulpiride درون VTA در غیاب نیکوتین
۴۸	نمودار ۳-۲B اثرات تزریق Sulpiride درون VTA در حضور نیکوتین
۴۹	نمودار ۳-۳A اثرات تزریق SCH درون VTA در غیاب نیکوتین
۵۰	نمودار ۳-۳B اثرات تزریق SCH درون VTA در حضور نیکوتین

فهرست اشکال

صفحه	عنوان
۳	شکل ۱-۱ سیستم لیمبیک
۴	شکل ۱-۲ هسته های آمیگدال
۶	شکل ۱-۳ آمیگدال و VTA
۱۴	شکل ۱-۴ آگونیست گیرنده ی موسکارینی
۱۶	شکل ۱-۵ ساختار گیرنده ی نیکوتینی
۱۶	شکل ۱-۶ آگونیست گیرنده ی نیکوتینی
۲۰	شکل ۱-۷ مسیرهای دوپامینرژیک در مغز

- ۲۲ شکل ۸-۱ گیرنده D1 دوپامینی
- ۲۳ شکل ۹-۱ گیرنده D2 دوپامینی
- ۳۳ شکل ۱-۲ محل نگهداری موش ها
- ۳۶ شکل ۲-۲ دستگاه استرئوتکس
- ۳۷ شکل ۳-۲ جراحی استرئوتکس ونحوه قرارگیری سر جانور در دستگاه
- ۴۰ شکل ۴-۲ عکس از برش عرضی آمیگدال و VTA
- ۴۱ شکل ۵-۲ مختصات VTA و آمیگدال در اطلس پاکسینوس واتسون
- ۵۱ شکل ۱-۳ میکروگراف از آمیگدال در نمونه کنترل (سالین)
- ۵۱ شکل ۲-۳ میکروگراف از آمیگدال در نمونه تیمار شده با نیکوتین
- ۵۹ شکل ۱-۴ خروجی های آمیگدال
- ۶۰ شکل ۲-۴ ورودی ها به VTA
- ۶۱ شکل ۳-۴ خروجی های VTA
- ۶۲ شکل ۴-۴ ورودی های آمیگدال
- ۶۳ شکل ۵-۴ ارتباطات نوروترانسمیتری آمیگدال و VTA با سایر نواحی مغزی

فصل اول

مقدمه

۱-۱ اضطراب

اضطراب سیگنال هشدار دهنده است که بدن را در مقابل آن به اشکال مختلف محافظت می کند و عمدتاً در پاسخ به موضوعات ذهنی، بیرونی و غیرشناخته ایجاد می شود (Pellow, S. et al. 1985). در اوایل سال ۱۹۱۵ میلادی sir Wilham Osler متوجه شد که ارتباطی بین درد قفسه سینه (آنژین صدری) و هیجانات زندگی وجود دارد و بدین ترتیب دریافت که اضطراب و فشار می تواند مسبب بیماری و ناهنجاری گردد (Menard, J. and Treit, D. 1999). عوامل استرس زا گوناگون هستند و طیف مختلفی از عوامل محیطی و درونی را شامل می شوند، که شامل سرما، گرما، خستگی، مواد سمی و عفونی، ضربه، اشعه خورشید، تکان های عصبی عملکردی مانند ترس و خشم و یا هرگونه عاملی که باعث بروز واکنش شود را شامل می شوند. اختلالات اضطرابی به چندین گروه تقسیم می شوند. بین ترس و اضطراب^۱ تفاوت وجود دارد که تفاوت آنها در نوع محرک انگیزاننده و ناحیه ای از مغز است که این احساسات را میانجی گری می کند (Davis, M. 1998; 2006). اضطراب پاسخ به خطر مزمن و بالقوه است در حالیکه ترس یک پاسخ عاطفی است که با یک سلسله علائم جسمانی همراه بوده و در پی برخورد با یک تهدید فوری و واقعی رخ می دهد (Ouagazzal, A. M. et al. 1999)، و اغلب ترس به عنوان پاسخی به یک تهدید شناخته شده خارجی، معین و مشخص تعریف می شود (Davis, M. 2006).

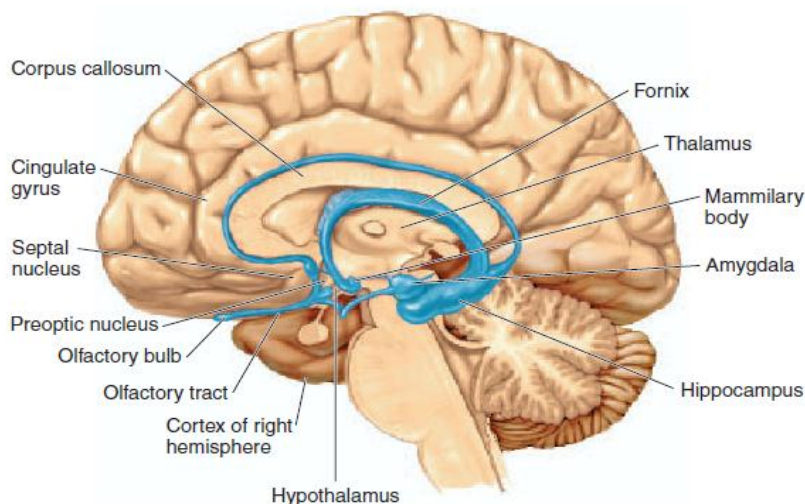
۱-۲ نوروآناتومی اضطراب

مناطق نوروآناتومیک مختلفی برای بیان و یا کنترل اضطراب و رفتارهای مرتبط با آن مورد بررسی قرار گرفته است؛ از دیر زمان سیستم لیمبیک به عنوان منطقه مهیج مغز پذیرفته شده است. کلمه ی لیمبیک به معنای حاشیه است و ابتداءً به منظور توصیف ساختارهای حاشیه ای مخ به کار می رفت. بعدها، این سیستم به عنوان مسیر نورونی که کنترل کننده ی رفتارهای مهیج و محرک است، مورد توجه قرار گرفت (Davis, M. 1992; Herzog, A. G. 1999). سیستم لیمبیک مهم ترین بخشی از مغز است که در رفتارهای مرتبط با اضطراب نقش دارد. سیستم لیمبیک از سه ناحیه ی اصلی کمپلکس هیپوکامپ، آمیگدال و سپتوم تشکیل شده است (Pellow, S. et al. 1985). به لحاظ جنین شناسی، هیپوکامپ، سپتوم، آمیگدال و

¹ anxiety

هیپوتالاموس به هم نزدیک هستند و مسیر بین آنها مستقیم است (Davis, M. 1992; Herzog, A. G. 1999).

ساختارهای عصبی مختلفی در فرایند اضطراب دخیل می باشند که از مهم ترین آنها می توان آمیگدال، هیپوتالاموس، هیپوکامپ، سپتوم، سپتوهیپوکامپ، ناحیه ی خاکستری دور قنات سیلیوس، قشر پیشانی، لوکوس سرولتوس، هسته رافه، ناحیه ی تگمنتوم شکمی را نام برد (Kaplan, H. I. 1998).



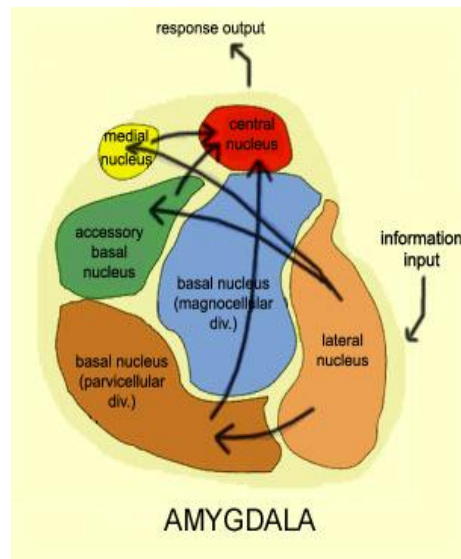
شکل ۱-۱ سیستم لیمبیک (Human physiology, Sturat Ira Fox. 2004)

۱-۳ نقش بخش های مختلف مغز در اضطراب

۱-۳-۱ آمیگدال

این ساختمان بادامی شکل شامل کمپلکس عظیمی از زیرهسته هایی است که در قسمت جلویی از لوب میانی گیجگاهی قرار گرفته است. آمیگدال از جمله مراکز مغزی است که در شکل گیری و بیان اضطراب از اهمیت فوق العاده ای برخوردار است (Ohl, F. et al. 2008). آمیگدال با هیپوتالاموس، هیپوکامپ، نئوکورتکس و تالاموس در ارتباط می باشد. آمیگدال سیگنال های ورودی را از قسمت های مختلف قشر لیمبیک و لوب های گیجگاهی،

آهیانه و پس سری به ویژه از منطقه ی بینایی و شنوایی دریافت می کند و متعاقباً سیگنال هایی را به مناطق قشری، هیپوکامپ، سیتوم، تالاموس و هیپوتالاموس می فرستد و ارتباطات دوطرفه ی زیادی با هیپوتالاموس و سایر اجزاء سیستم لیمبیک دارد (Davis, M. 1992). تصور می شود که کمپلکس آمیگدالوئید و به ویژه هسته مرکزی آن (CeA) که در پاسخ های هیجانی شرکت می نمایند، در بروز ترس و اضطراب مؤثر باشند (Davis, M. 1992; Weninger, S. C. et al. 1999). گرچه کمپلکس آمیگدال عموماً به گروه های مجزای سلولی شامل هسته های قاعده ای-جانبی (شامل هسته های جانبی (L)، قاعده ای (B) و هسته های قاعده ای جانبی (Bla))، میانی مرکزی (متشکل از هسته های میانی و مرکزی) و سطحی (شامل هسته های کورتیکالی و هسته های جانبی اعصاب بویایی) تعریف می شود (McDonald, A. J. 1998)؛ اما یافته های جدید نشان می دهند که بخش اصلی آمیگدال که در اضطراب دخالت دارد هسته های قاعده ای جانبی (Bla) و آمیگدال مرکزی (CeA) می باشد (McDonald, A. J. 1998). در بین هسته های گوناگون آمیگدال، بخش مرکزی و بخش قاعده ای کناری در تنظیم کردن ترس شرطی شده و غیر شرطی نقش دارند (Goldstein, L. E. et al. 1996)



شکل ۱-۲ هسته های آمیگدال (Rhawn Joseph. 2000)

¹ Central amygdala

آوران ها و وبران های آمیگدال

آوران های آمیگدال را می توان در دو گروه به صورت جداگانه بررسی کرد:

- آوران هایی که از نواحی قشری و تالاموس وارد آمیگدال می شوند.
- آوران هایی که از هیپوتالاموس و ساقه مغز وارد آمیگدال می شوند.

ورودی های کورتیکالی و تالاموسی اطلاعات حسی را از نواحی حسی و ساختارهای مرتبط با سیستم های حافظه وارد آمیگدال می کنند. منبع اصلی اطلاعات حسی که وارد آمیگدال می شوند از کورتکس مخ منشأ گرفته اند (Rosen, J. B. and Donley, M. P. 2006). آمیگدال همچنین از مناطق حسی ورودی های حسی را دریافت می کند که شامل نواحی بویایی، بینایی، شنوایی و چشایی، احشایی و حس پیکری است. پروجکشن های بویایی از برجستگی های بویایی اصلی و فرعی (پیاذ بویایی) و کورتکس حسی اولیه آن منشأ می گیرند. ورودی های حس پیکری، تعدادی از پروجکشن ها هستند که به طور مستقیم از نواحی حس پیکری اولیه به آمیگدال می روند. این پروجکشن ها به هسته های مرکزی، قاعده ای و جانبی آمیگدال وارد می شوند (Uchiyama, H. et al. 2008). اطلاعات فرستاده شده از ناحیه اولیه حس چشایی و احشایی از طریق ساختارهای زیر کورتکسی به آمیگدال می روند و مانند پروجکشن های حس پیکری، ورودی های کورتکسی و زیر کورتکسی در کمپلکس آمیگدال با یکدیگر ادغام می شوند (Rosen, J. B. and Donley, M. P. 2006).

فعال سازی هسته های مرکزی آمیگدال باعث ایجاد پاسخ های اتونومیک می گردد که این پاسخ ها به وسیله ی تحریک ساقه مغز یا هیپوتالاموس ایجاد می شوند (Pitkanen, A. 2000). تحریک هیپوتالاموس به صورت غیر مستقیم و از طریق BNST¹ صورت می گیرد. علاوه بر این هم آمیگدال مرکزی و هم BNST پروجکشن های گسترده ای از مناطق پایین تر که اغلب منوآمینرژیک و کولینرژیک هستند را دریافت می کنند که شامل مسیرهای نوروآدرنرژیک لوکوس سرلئوس، دوپامینرژیک Substantia nigra و ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA)، سروتونرژیک هسته رافه و کولینرژیک هسته (NBM) basalis² (گروهی از نورون ها در substantia innominata در قسمت basal forebrain می باشند که

¹ Bed Nucleus of Stria Terminalis

² Nucleus basalis of Meynert

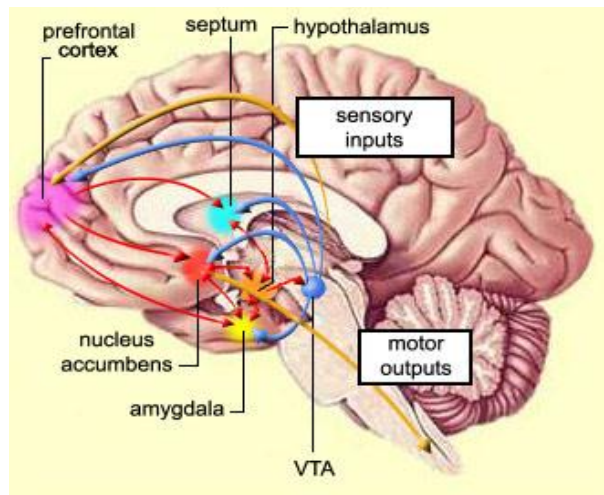
دارای پروجکشن های وسیعی به نئوکورتکس هستند) می باشند (Krettek, J. E. and Price, J. L. 1978; Pare, D. et al. 1995).

وابران های آمیگدال بیشتر به سه ناحیه ی عمده از ساقه مغز ارسال می شود:

➤ ماده ی خاکستری دور قناتی^۱

➤ هسته های Parabrachial

➤ هسته ی دسته منزوی



شکل ۱-۳ آمیگدال و VTA : (Rhawn, Joseph. 2000)

۱-۳-۲ ناحیه ی تگمنتوم شکمی

ناحیه ی تگمنتوم شکمی (VTA) گروهی از نورون ها می باشد که نزدیک خط وسط در کف مغز میانی قرار دارد. این ناحیه در قسمت میانی و میانی پشتی بخش مشبکی ماده ی سیاه^۲ (SNR) و بخش متراکم ماده ی سیاه^۳ (SNC) قرار گرفته است. VTA از بخش پشتی PBP^۴ شروع می شود که این ناحیه ۴۰٪ از حجم کلی VTA را تشکیل می دهد. در بخش شکمی و بیشتر دمی، هسته های پارانیگرا قرار دارند. در خط وسط، VTA حاوی هسته های

¹ Periaqueductal gray matter

² Substantia nigra reticulata

³ Substantia nigra pars compacta

⁴ Parabrachial pigmented nucleus

RLi¹ و Inter fascicular می باشد و بخش میانی آن نیز توسط هسته های CLi² اشغال شده است.

ناحیه ی تگمتوم شکمی مخلوطی از نورون های دوپامینرژیک (۸۰٪) و غیر دوپامینرژیک (۲۰٪) می باشد. نورون های دوپامینرژیک موجود در VTA را به طور کلی تحت عنوان A10 نام گذاری می کنند (Fallon, J. H. and Loughlin, S. E. 1995). نورون های موجود در VTA با اشکال مختلف دوکی، گرد و کروی با اندازه های کوچک (۱۰-۱۳ میکرومتر) و متوسط مشاهده می شوند. RLi¹ بزرگترین نورون های موجود در VTA با قطر ۱۵ میکرومتر می باشند.

VTA منشأ اجسام سلولی دوپامینرژیک سیستم دوپامینی مزوکورتیکولیمبیک است و در مدار پاداشی مغز شرکت می کند (Zhou, F. M. et al. 2003). نورون های دوپامینرژیک در VTA اثرات مهمی در تحریک ترس دارند (Gifkins, A. et al. 2002). نورون های دوپامینرژیک موجود در VTA بر روی اضطراب ناشی از تحریک الکتریکی آمیگدال تأثیر مستقیم دارند (Gelowitz, D. L. and Kokkinidis, L. 1999).

آوران ها و واپران های ناحیه ی تگمتوم شکمی

آوران های VTA عبارتند از:

- ورودی های کولینرژیک از هسته ی PPT (هسته ی پایکی - پلی) و هسته ی تگمتوم پشتی - جانبی
- ورودی های گلوتاماترژیک از قشر پره فرونتال میانی^۳
- ورودی های نورآدرنرژیک از لوکوس سرلئوس
- ورودی های سروتونرژیک از هسته های بادامی پشتی و میانی
- ورودی های گلوتاماترژیک از هسته ی پره فرونتال میانی (Wise, R. A. 1998).

VTA فیبرهای ورودی خود را از آمیگدال، هیپوتالاموس و کورتکس به ویژه از نواحی فرونتال و سینگولیت دریافت می کند. علاوه بر نورون های گابائترژیک می توان به نورون های

¹ Rostral linear nucleus

² Caudal linear nucleus

³ Medial Prefrontal Cortex

حاوی پپتیدهای اپیوئیدی مثل داینورفین، انکفالین، و ¹ACTH اشاره کرد. نورون های سروتونینی که از هسته های داخلی و پشتی Raphe منشأ می گیرند، سیستم SN-VTA را عصب دهی می کنند. هم چنین نورون های کولینرژیکی از جمله ورودی های دیگر به VTA می باشند (Eyal, S. et al. 1996).

وابران های ناحیه ی تگمنتوم شکمی به دو گروه تقسیم می شوند:

- خروجی های دوپامینرژیکی

نوکلئوس اکامبنس و آمیگدال هر دو عصب گیری دوپامینی از VTA دریافت می کنند (Gremel, C. M. and Cunningham, C. L. 2008).

خروجی های دوپامینرژیک حدود ۸۰٪ نورون های VTA را تشکیل می دهد. نورون های دوپامینرژیک که از بخش پارانیگراال به نواحی مختلف مغزی مانند اکامبنس ارسال می شوند، سیستم مزولیمبیک را تشکیل می دهند و در مکانیسم پاداش نقش اصلی را بر عهده دارد. همچنین نورون های دوپامینرژیک از بخش پارابرانشیال به ساختارهای قشری مانند قشر پره فرونتال و هیپوکامپ ارسال می گردد که این وابران ها در اعمال شناختی مانند یادگیری و حافظه نقش دارند (Carr, D. B. and Sesack, S. R. 2000; Lisman, J. E. and Grace, A. A. 2005; Wise, R. A. 1998).

- خروجی های غیر دوپامینرژیک

حدود ۲۰٪ از نورون های ناحیه ی تگمنتوم شکمی را شامل می شوند و به نواحی مختلفی از مغز نظیر هیپوتالاموس و لوکوس سرولئوس ارسال می گردند (Carr, D. B. and Sesack, S. R. 2000; Lisman, J. E. and Grace, A. A. 2005; Wise, R. A. 1998).

خروجی های غیر دوپامینرژیکی VTA ، به طور عمده به کورتکس بینایی ختم می شوند. نورون های غیر دوپامینرژیکی با تراکم کمتر از سیستم SN-VTA شروع شده و به هیپوتالاموس، لوکوس سرولئوس، Central gray، ناحیه ی Lateral habenula para brachial ختم می شوند (Fallon, J.H. and Loughlin, S. E. 1995).

¹ Adrenocorticotrophic hormone

۱-۳-۳ هیپوتالاموس

هیپوتالاموس در وسط تمام تشکیلات سیستم لیمبیک قرار دارد که از نقطه نظر فیزیولوژیکی یکی از عناصر مرکزی و اصلی سیستم لیمبیک به شمار می رود. هیپوتالاموس دارای راه های ارتباطی دو طرفه با کلیه ی سطوح سیستم لیمبیک است (Stranahan, A. M. et al. 2008). ترشح نورآدرنالین و یا ترشح هیستامین از ناحیه ی Tuberomammillary nucleus که ناحیه ی کوچکی در هیپوتالاموس پشتی می باشد، نقش مهمی در ارتباط با ترس و اضطراب ایفاء می کند. تحریک ناحیه ی پری و نتریکولار که پیامها را از هیپوتالاموس میانی گرفته و به هیپوفیز می فرستد، بروز پاسخ های مربوط به ترس و اضطراب را میانجی گری می کند (Carrive, P. et al. 1986; Wang, C. et al. 2007).

۱-۳-۴ سیتوم

ناحیه ی سیتوم بین شاخ های پیشین بطن های جانبی، در پشت رابط پیشین، در سطح شکمی جسم سفید، جلوی فیمبریا و رابط شکمی هیپوکامپ و در بخش دمی قشر پیشانی قرار گرفته است (Costa, E. et al. 1983). مطالعات نشان داده اند که تخریب سیتوم باعث کاهش ترس و اضطراب می شود. تحریک کولینرژیک باعث فعالیت نورون های گابائترژیک می شود که از سلول های غیر هرمی منشأ گرفته و با نورون های کولینرژیک عصب دار می شوند. همچنین باعث فعال شدن نورون های گلوتاماترژیک منشأ گرفته از سلول های هرمی می شود که آنها نیز به روی نورون های گابائترژیک ختم می شوند (Amaral, D.G. and Witter, M. P. 1995). در نتیجه تحریک کولینرژیک باعث فعالیت گابا و کاهش عمل سیتوم و در نتیجه کاهش اضطراب می گردد (Pesold, C. and Treit, D. 1992; 1996).

۱-۳-۵ هیپوکامپ

هیپوکامپ از ساختمان های لوب گیجگاهی میانی است، که در گونه های مختلف ساختمان متفاوتی دارد و به علت شباهت به اسب دریایی به این نام خوانده می شود. در انسان، هیپوکامپ سطح شکمی شاخ تحتانی بطن جانبی را تشکیل می دهد (Knowles, W. D. 1992). اگر چه نقش هیپوکامپ شکمی در مکانیسم هایی که اساس اضطراب هستند تازه و جدید است (Barlow, D. H. 2002). ولی اطلاعات تجربی نشان دهنده وجود نقش هیپوکامپ شکمی در چنین سیستمی است (Alves, S. H. et al. 2004; Kjelstrup, K. G. 2004).

et al. 2002). به دنبال تخریب بخش شکمی هیپوکامپ یا سوبیکولوم^۱، افزایش در فعالیت حرکتی به علاوه ی کاهش سطح رفتار خشک شدن^۲ بعد از تحریک با شوکی خفیف به پا مشاهده شد. آناتومی هیپوکامپ شکمی نیز سازگار با نقش آن در ترس و اضطراب است برای مثال هیپوکامپ شکمی ارتباط زیادی با ساختارهای زیر کورتکسی دارد که در ارتباط با محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال می باشد (Pitkanen, A. et al. 2000).

۱-۳-۶ ماده خاکستری دور قناتی (PAG)^۳

PAG به ۲ بخش پشتی و شکمی قابل تقسیم است که خود بخش پشتی به ۲ بخش پشتی جانبی PAG (dIPAG) و پشتی میانی PAG (dm PAG) تقسیم می شود (Graeff, F. G. 1992). تحریک ستون پشتی (dl PAG و dm PAG) در ارتباط با بیان رفتارهای دفاعی و حالت هایی از قبیل ترس و اضطراب است (Pitkanen, A. et al. 2000). شواهد نشان می دهند که PAG در طیف وسیعی از پاسخ های دفاعی از اجتناب تا فرار و خشک شدن^۴ دخالت دارد (Graeff, F. G. 1992). به طور کلی PAG را به عنوان ناحیه دخیل در هماهنگ کردن پاسخ های اجتنابی و دفاعی به اضطراب و ترس در نظر می گیرند (Pitkanen, A. et al. 2000).

۱-۴ سیستم کولینرژیک

۱-۴-۱ استیل کولین

استیل کولین از ترکیب کولین و گروه استیل حاصل از استیل کوآنزیم A که طی متابولیسم گلوکز در میتوکندری نوروں ها تولید می شود و در حضور آنزیم ChAT (کولین استیل ترانسفراز) در نوروں های کولینرژیک ساخته می شود (Dolezal, V. et al. 2001). استیل کولین تولید شده در سیتوپلاسم نوروں های کولینرژیک، توسط ترانسفراز وزیکولی استیل کولین (VACHT) در پایانه ی سیناپسی به داخل وزیکول ها منتقل می شود. پس از رسیدن پتانسیل عمل به انتهای اکسون نوروں های کولینرژیک، استیل کولین به فضای سیناپسی آزاد می گردد. آنزیم تجزیه کننده ی استیل کولین، استیل کولین استراز (ACHE) نام دارد که آن را

¹ subiculum

² freezing

³ Periaqueductal gray matter

⁴ FLIGHT/FREEZING

به کولین و استات تجزیه می نماید. در مغز این آنزیم عمدتاً در عروق خونی و سلول های گلیال وجود داشته و فعالیت کمی دارد (McGurk, S. R. et al. 1987).

استیل کولین در گانگلیون های دستگاه عصبی خودمختار و اندام های هدف شاخه پاراسمپاتیک دستگاه عصبی خودمختار (ANS) موجود است. اکسون و دکمه های پایانه ای نورون های کولینرژیک به طور وسیعی در سراسر مغز گسترده شده اند.

سه سیستم کولینرژیک مهم عبارتند از :

الف) نورون های حرکتی کولینرژیک در طناب نخاعی: انشعابات جانبی^۱ این نورون ها، نورون های رابط کوچک در شاخ شکمی نخاع (سلول های رنشاو^۲)، که گیرنده های نیکوتینی را بیان می کند، تحریک می کند.

ب) نورون های رابط و نورون های ارسالی موضعی: مانند نورون های رابط واقع در استریاتوم، که این نورون ها با پایانه های دوپامینرژیک که از ماده ی سیاه به استریاتوم ارسال می شوند ارتباط دارند. به علاوه نورون های رابط کولینرژیک به طور پراکنده در قشر مغز، هیپوکامپ و پیاز بویایی وجود دارند.

ج) نورون های ارسالی: گروه های مختلفی از نورون های ارسالی کولینرژیک براساس نام گذاری Mesulam, M. M. و همکارانش در سال ۱۹۳۸ قابل تفکیک اند (Mesulam, M. M. et al. 1983). گروه Ch1 و Ch2 شامل نورون های کولینرژیک در ناحیه ی هسته ی میانی سپتوم و نورون های موجود در نوار مورب بروکا^۳ می باشد. گروه Ch3 در دسته ی افقی بروکا^۴ واقع است، نورون های این گروه پیاز بویایی را عصب دهی می کنند. اعضای گروه Ch4 شامل نورون های بزرگ ناحیه ی پره اپتیک، ناحیه ی با نورون های بزرگ هسته ی قاعده ای مینرت و ماده ی بی نام^۵ می باشند. این نورون ها به قشر مغز و آمیگدال ارسال می شوند. اعضای گروه Ch5 و Ch6 در ناحیه ی تگمنتوم مغز میانی قرار دارند، این گروه ها دارای ارسال های بالارو به تلاموس و هیپوتالاموس، و نیز انشعابات پایین رو به پل مغز،

¹ collateral

² Renshaw cells

³ Diagonal band of Broca

⁴ Horizontal band of broca

⁵ Substantia innominate

هسته ی دهلیزی، لوکوس سرلئوس و هسته ی رافه می باشند. نوروں های گروه Ch7 در هابنولا^۱ قرار دارند و به هسته ی بین پایکی^۲ ارسال می شوند. در پایان، نوروں های گروه Ch8 در هسته ی پارابایژمینال^۳ قرار می گیرند و به برجستگی های فوقانی ارسال می شوند (Gotti, C. and Clementi, F. 2004).

۱-۴-۲ نیکوتین

نیکوتین، آلکالوئید اصلی موجود در گیاه تنباکو می باشد و به افتخار Jean Nicot که تنباکو را در قرن شانزدهم میلادی از امریکا به اروپا (فرانسه) آورد نام گذاری شده است (Bowman, W.C. and Bowman, A. 1986). نام علمی گیاه تنباکو *nicotiana tobacum* است (Freund, R. K. et al. 1990).

نیکوتین از معدود آلکالوئیدهای طبیعی است که به علت نداشتن اکسیژن در ساختار خود مایع است. نیکوتین یک ماده ی قلیایی با $PH = 8.5$ و بی رنگ است. نیکوتین فرار بوده و در مجاورت هوا قهوه ای می شود و بوی تنباکو ایجاد می کند، به آسانی در آب حل شده و در اتانول، اتر و کلروفرم نیز محلول است. (Kenny, P. J. et al. 2009).

۱-۴-۳ گیرنده های کولینرژیک

دو نوع گیرنده ی استیل کولینی وجود دارد:

(۱) Ionotropic و (۲) Metabotropic

رستپوره های استیل کولینی یونوتروپیک به وسیله ی نیکوتین تحریک می شوند. رستپوره های استیل کولینی متابوتروپیک بوسیله ی موسکارین تحریک می شوند. موسکارین یک آلکالوئید آمین ۴ ظرفیتی است که در قارچ سمی *amanita muscaria* یافت می شود (Burgen, ASVB, J. H. 1989). فیبرهای عضلانی دارای رستپوره های نیکوتینی یونوتروپیک سریع هستند. سیستم عصبی مرکزی شامل هر دو نوع رستپور استیل کولینی است. از آنجایی که رستپوره های موسکارینی متابوتروپیک بوده و کانال های یونی را از طریق تولید پیامبرهای ثانویه کنترل می کنند، عملشان آهسته تر و بادوام تر از رستپوره های نیکوتینی است (Blum, K. et al. 1996).

¹ Habenula

² Interpeduncular nucleus

³ Parabigeminal nucleus