

سورة الفاتحة

وزارت علوم، تحقیقات و فناوری



دانشگاه دامغان
دانشکده زیست شناسی

پایان نامه کارشناسی ارشد زیست شناسی (فیزیولوژی جانوری)

موضوع پایان نامه:

بررسی اثرات عصاره شاهدانه (*Cannabis sativa*) و آنتاگونیست گیرنده‌ی کانابینوئیدی
(*Rimonabant hydrochloride*) بر خاموشی حافظه‌ی ترس شرطی شده‌ی ناشی از القاء
PTSD در موش صحرائی نر

توسط:

فروغ افشار

اساتید راهنما:

دکتر کتانه ابراری

دکتر ایران گودرزی

بهمن ۱۳۹۳

به نام خدا

موضوع پایان نامه:

بررسی اثرات عصاره شاهدانه (*Cannabis sativa*) و آنتاگونیست گیرنده‌ی کانابینوئیدی
(Rimonabant hydrochloride) بر خاموشی حافظه‌ی ترس شرطی شده‌ی ناشی از القاء
PTSD در موش صحرائی نر

به وسیله‌ی:

فروغ افشار

پایان نامه

ارائه شده به تحصیلات تکمیلی دانشگاه به عنوان بخشی
از فعالیت‌های تحصیلی لازم برای اخذ درجه کارشناسی ارشد

در رشته‌ی:

زیست شناسی (گرایش فیزیولوژی جانوری)

از دانشگاه دامغان

ارزیابی و تأیید شده توسط کمیته پایان نامه با درجه: عالی

دکتر کتانه ابراری، استادیار، رشته فیزیولوژی، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه دامغان (استاد راهنما)
دکتر ایران گودرزی، استادیار، رشته فیزیولوژی، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه دامغان (استاد راهنما)
دکتر نرگس حسین مردی، استادیار، رشته فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه شهید بهشتی (استاد داور)
دکتر محمود اله دادی سلمانی، استادیار، رشته فیزیولوژی، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه دامغان (استاد داور)
دکتر رضا نادری علمداردهی، استادیار، رشته زیست شناسی، گرایش سیستماتیک گیاهی، دانشکده زیست شناسی،
دانشگاه دامغان (نماینده تحصیلات تکمیلی)

بهمن ۱۳۹۳

تقدیم به پدرم

کوهی استوار و حامی من در تمام طول زندگی

تقدیم به مادرم

سنگ صبوری که الفبای زندگی به من آموخت

تقدیم به اساتید عزیزم

خانم دکتر کتانه ابراری و خانم دکتر ایران گودرزی

که در سایه همیاری و همدلی ایشان به این منظور نائل شدم

سپاسگزاری

اینجانب بر خود لازم می‌دانم تا بدینوسیله از زحمات بی‌دریغ، تلاش‌های بی‌وقفه و راهنمایی‌های ارزشمند کسانی که در پیشبرد اهداف مرا یاری رساندند تشکر و قدردانی نمایم. با سپاس از سه وجود مقدس: اول خدایی که علم را آفرید تا ماورایی باشد برای آنانکه همواره از خود می‌پرسند چرا؟ او که هرگاه صدایش کردم بی‌هیچ واسطه‌ای پاسخ داد، هرچه از او طلب نمودم به من عطا نمود و هرگاه به او تکیه کردم گرامی ام داشت. و دوم سپاس از پدر و مادرم

آنان که ناتوان شدند تا من به توانایی برسم ...

موهایشان سپید گشت تا من روسفید شوم ... و عاشقانه سوختند تا گرمابخش وجودم و روشنگر راهم باشند.

و اما بسی شایسته است از اساتیدان فرهیخته و فرزانه خانم دکتر کتانه ابراری و خانم دکتر ایران گودرزی که با کرامتی چون خورشید، سرزمین دلم را روشنی بخشیدند و گلشن سرای علم و دانشم را با راهنمایی‌های کار ساز و سازنده خود بارور ساختند تشکر کنم. از جناب آقای دکتر اله دادی و سرکار خانم دکتر نرگس حسین مردی که زحمت داوری این پایان نامه روی دوش ایشان بود سپاسگذارم.

از دوستان عزیزم، که با وجودشان در طول این ۲ سال روزهای خوش زندگی‌م شکل گرفت ممنون و سپاسگذارم. برای تمامی این افراد از خداوند متعال سلامتی و موفقیت روز افزون خواستارم

چکیده

بررسی اثر عصاره کانابیس ساتیوا (*Cannabis sativa*) بر فراموشی حافظه‌ی ترس شرطی شده‌ی ناشی از القاء PTSD در موش صحرائی نر: از منظر رفتاری و بیوشیمیایی به وسیله‌ی:
فروغ افشار

فشار روانی پس از حادثه (PTSD) یکی از انواع اختلالات روانی است که می‌تواند بعد از وقوع تجارب آسیب رسان مانند حوادث شدید جاده‌ای، درگیری‌های نظامی، تجاوز شدید شخصی و غیره ایجاد می‌شود. از ویژگی‌های برجسته‌ی آن اختلال در خاموشی حافظه می‌باشد. هدف مطالعه‌ی حاضر بررسی میزان حافظه‌ی ترس پس از القاء PTSD در موش‌های نر ویستار و سپس بررسی اثرات تزریق درون صفاقی عصاره شاهدانه (*Cannabis sativa*) بر فازهای اکتساب، تثبیت و به خاطر آوری خاموشی حافظه‌ی ترس و بر رفتار اضطرابی است.

القاء PTSD با کمک مدل SPS&S انجام شد. یک هفته بعد، حیوانات در دستگاه ترس شرطی یک شوک الکتریکی دریافت کردند و ۲۴ ساعت بعد جهت آموزش خاموشی، در دستگاه ترس شرطی قرار داده می‌شدند. جهت بررسی اثرات تیمار با عصاره شاهدانه و آنتاگونیست بر خاموشی، تزریق دارو ۳۰ دقیقه قبل از انجام سه تست اول خاموشی صورت گرفت؛ تست خاموشی چهارم بدون تزریق دارو، ۱۴ روز بعد از تست سوم انجام گرفت. بعلاوه سنجش میزان اضطراب و فعالیت حرکتی حیوان یکروز بعد از تست آخر خاموشی صورت می‌گرفت.

نتایج نشان داد که: ۱- عصاره برگ شاهدانه با دوز ۲۵ mg/kg بر اکتساب و یادگیری خاموشی حافظه‌ی ترس شرطی شده اثر تقویتی، بر به خاطر آوری خاموشی بی‌تاثیر و بر تثبیت خاموشی اثر تقویتی داشته است. ۲- عصاره از طریق تاثیر بر سیستم کانابینوئیدی و با اثر کردن بر گیرنده‌ی CB1، منجر به تقویت یادگیری و تثبیت خاموشی حافظه شده است. ۳- عصاره شاهدانه با هیچکدام از دوزهای بکار رفته بر رفتارهای شبه اضطرابی موثر نبود. ۴- عصاره را با دوزهای پایین و بالا یعنی ۱۲/۵ و ۱۰۰ mg/kg، فعالیت جستجوگرانه را در تست اپن فیلد را کاهش دادند. با نگرشی دیگر، ترس حساس شده را در حیوانات افزایش دادند.

واژگان کلیدی: فشار روانی پس از سانحه، فراموشی، شاهدانه، کانابینوئید

فهرست مطالب

۱-۱- اضطراب:	۲
۱-۱-۱- علل اضطراب:	۲
۱-۱-۲- انواع اضطراب:	۳
۲-۱- فشار روانی پس از سانحه:	۴
۱-۲-۱- عوامل ایجاد کننده ی بیماری PTSD :	۴
۲-۲-۱- علائم بیماری PTSD:	۵
۳-۲-۱- گسترش PTSD:	۵
۳-۱- فیزیولوژی بیماری PTSD	۶
۱-۳-۱- بیماری PTSD و اختلالات نورواندوکرین:	۶
۲-۳-۱- عوامل نوروشیمیایی و سیستمهای نوروترانسمیتری:	۷
۳-۳-۱- پتیدها :	۹
۴-۳-۱- مدارهای مغزی دخیل در PTSD:	۱۰
۴-۱- یادگیری و حافظه:	۱۴
۵-۱- ایوان پاولف، شرطی شدن کلاسیک و خاموشی	۱۵
۶-۱- خاموشی چیست؟	۱۶
۱-۶-۱- مدارهای نورونی خاموشی ترس	۱۷
۲-۶-۱- برخی نوروترانسمیترهای دخیل در خاموشی	۱۸
۷-۱- اختلالات حافظه در PTSD	۱۹
۸-۱- گیاه شاهدانه:	۲۰
۱-۸-۱- ترکیبات اصلی گیاه شاهدانه:	۲۱
۹-۱- گیرندههای کانابینوئیدی:	۲۳
۱۰-۱- بیان مسئله:	۲۵
۱-۲- حیوانات	۲۷
۲-۲- وسایل و مواد مورد نیاز جهت القاء مدل حیوانی PTSD	۲۷
۱-۲-۲- مشخصات سیستم ترس شرطی کننده:	۲۷
۲-۲-۲- مشخصات مقید کننده	۲۸
۳-۲-۲- ظرف استوانهای شکل مخصوص شنای اجباری	۲۹
۳-۲- القاء PTSD به روش SPS&S	۲۹
۴-۲- القاء شوک به حیوانات:	۲۹
۵-۲- Elevated Plus Maze :	۲۹
۶-۲- Open field :	۳۱
۷-۲- مواد تزریقی:	۳۱
۸-۲- گروه های مختلف آزمایش:	۳۲
۱-۸-۲- آزمایش ۱: ارزیابی اثر عصاره ی برگ گیاه Cannabis saiva بر خاموشی (اکتساب، تثبیت، به خاطرآوری) حافظه ی ترس شرطی شده و اضطراب ناشی از القاء PTSD:	۳۲
۲-۸-۲- آزمایش ۲: ارزیابی عملکرد آنتاگونیست کانابینوئیدی (Rimonabant) بر اثرات عصاره برگ شاهدانه بر مراحل خاموشی (اکتساب، تثبیت، به خاطرآوری) حافظه ی ترس شرطی شده واضطراب ناشی از القاء PTSD:	۳۲
۱-۳- نتایج آزمایش اول: ارزیابی اثرات دوزهای مختلف عصاره برگ گیاه شاهدانه بر خاموشی(اکتساب، تثبیت، به خاطرآوری) حافظه ترس شرطی شده و اضطراب و ترس حساس شده ی ناشی از القاء PTSD :	۳۵

۳۵	۱-۳-۱- تشخیص دوز موثر عصاره برگ خاموشی حافظه ی ترس شرطی شده :
۳۹	۳-۱-۲- نتایج داخل گروهی تستها
۴۱	۳-۱-۳- اثر عصاره برگ شاهدانه بر اضطراب:
۴۲	۳-۱-۴- اثر عصاره برگ شاهدانه بر فعالیتهای حرکتی و ترس حساس شده:
۴۳	۳-۲- آزمایش دوم: نتایج عملکرد آنتاگونیست کانابینوئیدی (Rimonabant) بر اثرات عصاره ی برگ شاهدانه بر خاموشی حافظه ترس شرطی، اضطراب و ترس حساس شده ی ناشی از القاء PTSD:
۴۴	۳-۲-۱- نتایج تستهای خاموشی حافظه:
۵۰	۳-۲-۲- نتایج داخل گروهی تستها
۵۲	۳-۲-۳- نتایج عملکرد آنتاگونیست کانابینوئیدی (Rimonabant) بر اثرات عصاره ی برگ شاهدانه بر اضطراب:
۵۳	۳-۲-۴- تاثیر عملکرد آنتاگونیست کانابینوئیدی (Rimonabant) بر اثرات عصاره ی برگ شاهدانه و تاثیر آن بر فعالیتهای حرکتی و ترس حساس شده:
۵۴	۴-۱- بحث:
۵۵	مطالعه حاضر اهداف ذیل را دنبال میکند:
۵۵	۴-۱-۱- بررسی روند خاموشی حافظه در مدل PTSD:
۵۶	۴-۱-۲- نقش کانابینوئیدها در خاموشی حافظه:
۵۷	۴-۱-۳- بررسی اثرات تزریق درون صفاقی عصاره برگ گیاه شاهدانه با دوزهای ۱۲/۵، ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ بر خاموشی (اکتساب، تثبیت، به خاطرآوری) حافظه ترس شرطی شده:
۵۸	۴-۱-۴- بررسی اثرات تزریق درون صفاقی عصاره برگ گیاه شاهدانه با دوزهای ۱۲/۵، ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ بر اضطراب:
۵۸	۴-۱-۵- بررسی اثرات تزریق درون صفاقی عصاره برگ گیاه شاهدانه با دوزهای ۱۲/۵، ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ بر فعالیت حرکتی:
۵۹	۴-۱-۶- بررسی عملکرد آنتاگونیست کانابینوئیدی (Rimonabant) با دوز ۰/۲ بر اثرات عصاره ی برگ شاهدانه بر خاموشی حافظه:
۶۱	۴-۱-۷- بررسی اثر آنتاگونیست کانابینوئیدی (Rimonabant) با دوز ۰/۲ بر اضطراب:
۶۱	۴-۱-۸- بررسی اثر آنتاگونیست کانابینوئیدی (Rimonabant) با دوز ۰/۲ بر فعالیت حرکتی:
۶۳	۴-۱-۹- پیشنهادات:
۶۴	فهرست منابع:

فهرست اشکال

۷	شکل ۱-۱ محور HPA
۱۱	شکل ۱-۲: هیپوکمپ: یکی از نواحی اصلی مغزی که در بیماران PTSD دچار تغییر میشود.
۱۳	شکل ۱-۳: آمیگدال: یکی از نواحی اصلی مغزی که در بیماران PTSD دچار تغییر میشود.
۱۴	شکل ۱-۴ قشر پیش پیشانی: یکی از نواحی اصلی مغزی که در بیماران PTSD دچار تغییر میشود.
۲۸	شکل ۲-۱: سیستم ترس شرطی
۲۹	شکل ۲-۲ مقید کننده
۳۰	شکل ۲-۳ ماز بعلاوهای مرتفع
۳۱	شکل ۲-۴ سیستم Open field

فهرست نمودارها:

- نمودار ۳-۱: مقایسه ی میزان بیحرکتی گروه های مختلف آزمایشی در تست اول..... ۳۶
- نمودار ۳-۲: مقایسه ی میزان بی حرکتی گروه های مختلف آزمایشی در تست دوم..... ۳۷
- نمودار ۳-۳: مقایسه ی میزان بیحرکتی گروههای مختلف آزمایشی در تست سوم..... ۳۸
- نمودار ۳-۴: مقایسه ی میزان بیحرکتی گروههای مختلف آزمایشی در تست چهارم، به منظور بررسی پایداری اثرات عصاره..... ۳۹
- نمودار ۳-۵: مقایسه ی تغییرات میزان بیحرکتی از تست اول تا چهارم در گروههای مختلف..... ۴۱
- نمودار ۳-۶: بررسی اثر تزریق عصاره برگ شاهدانه بر فعالیت Crossing..... ۴۳
- نمودار ۳-۷: نتایج عملکرد آنتاگونیست Rimonabant بر اثرات عصاره ی برگ شاهدانه بر میزان بیحرکتی گروههای مختلف آزمایشی در تست اول..... ۴۵
- نمودار ۳-۸: نتایج عملکرد آنتاگونیست Rimonabant بر اثرات عصاره ی برگ شاهدانه بر میزان بیحرکتی گروههای مختلف آزمایشی در تست دوم..... ۴۷
- نمودار ۳-۹: نتایج عملکرد آنتاگونیست Rimonabant بر اثرات عصاره ی برگ شاهدانه و اثر آن بر میزان بیحرکتی گروههای مختلف آزمایشی در تست سوم..... ۴۹
- نمودار ۳-۱۰: نتایج عملکرد آنتاگونیست Rimonabant بر اثرات عصاره ی برگ شاهدانه و اثر آن بر میزان بیحرکتی گروههای مختلف آزمایشی در تست چهارم..... ۵۰
- نمودار ۳-۱۱: مقایسه ی تغییرات میزان بیحرکتی از تست اول تا چهارم در گروههای مختلف..... ۵۱

فهرست جداول

- جدول ۳-۱: شاخص ها ی اندازه گیری شده در ماز بعلاوهای مرتفع..... ۴۲
- جدول ۳-۲: تعداد دفعات عبور از مربع مرکزی..... ۴۳
- جدول ۳-۳: شاخص ها ی اندازه گیری شده در ماز بعلاوهای مرتفع..... ۵۲
- جدول ۳-۴: شاخصهای ارزیابی شده در تست Open Field..... ۵۳

فصل اول

مروری بر مطالب گذشته

۱-۱-۱- اضطراب:

اضطراب یک حالت ناخوشایند از آشفتگی درونی است که اغلب با رفتارهای عصبی از قبیل قدم زدن به جلو و عقب، نشخوار فکری، تپش شدید قلب، احساس خفگی و کمبود اکسیژن، تعرق زیاد کف دست، تیر کشیدن عضلات ناحیه‌ی قلب، برخی از سر دردها، دردهای ناحیه‌ی گردن و پشت شانه، دیدن کابوس و ... همراه می‌باشد. که منشا آن ناشناخته می‌باشد که می‌تواند شامل عدم اطمینان، درماندگی و برانگیختگی فیزیولوژی باشد [۱, ۲].

در واقع، اضطراب همان ترس است با این تفاوت که ترس پاسخ به یک تهدید واقعی و ضروری است در حالی که اضطراب انتظار تهدید آینده است. اضطراب احساس ترس و نگرانی و ناآرامی است که به علت واکنش افراطی به یک وضعیت در فرد به وجود می‌آید [۳, ۴].

اضطراب می‌تواند مناسب باشد اما در حد پایین‌تر از معمول یا بالاتر از معمول می‌تواند آسیب‌زا باشد پس باید حدی از اضطراب در فرد وجود داشته باشد تا به عنوان موتور محرک انگیزه عمل کند و انگیزه‌ساز باشد. به طور معمول کسی که دچار اضطراب می‌شود که معمولاً با تشویش ناخوشایند و مبهم می‌باشد که اغلب، علائم فعالسازی دستگاه عصبی خودکار را بر می‌انگیزد. اما گاهی اضطراب از حد طبیعی خود خارج می‌شود و چنان شدید می‌شود که توانایی عمل کردن در زندگی روزمره را مختل می‌کند [۱, ۲].

مشخصه اضطراب مرضی^۱ واکنش‌های جسمانی و روانی شدید است، به گونه‌ای که افراد مبتلا به اختلال‌های اضطرابی، در اثر احساس مزمن و شدید اضطراب، درمانده می‌شوند [۱, ۲].

۱-۱-۱- علل اضطراب:

به طور کلی علل اضطراب به سه دسته عامل برمی‌گردد:

عوامل زیست‌شناختی و جسمانی: در افراد مضطرب، میزان بعضی از هورمون‌های موجود در خون غیر عادی است؛ بنابراین هر آنچه که باعث اختلال در سیستم هورمونی شود، برای بدن خطر محسوب می‌شود. بارداری، کم‌کاری یا پرکاری تیروئید، پایین بودن قند خون، وجود غده-ای در غددهای فوق کلیوی که هورمون اپی نفرین تولید می‌کند و بی‌نظمی ضربان‌های قلب از این عوامل هستند [۵, ۶].

عوامل محیطی و اجتماعی: عوامل اجتماعی و ارتباطی باعث به وجود آمدن اضطراب در افراد می‌شود؛ مانند مشکلات خانوادگی، احساس جدایی و طرد شدن و ... از عوامل محیطی می‌توان تغییرات ناگهانی و غیر منتظره را همچون زلزله و مرگ یکی از نزدیکان و ... نام برد [۷]. عوامل ژنتیکی و ارثی: یکی از مهمترین عوامل اضطراب ژنتیکی است و احتمال اضطراب در فرزندان افراد مضطرب بسیار بالاست. تحقیقات و بررسی‌های انجام شده بر روی حیوانات و

^۱. Morbid anxiety

دوقلوهایی که با هم یا جدا از هم زندگی می‌کنند و از والدین مضطرب به دنیا آمده‌اند، نشان می‌دهد که عوامل ژنتیکی بسیار موثرند. با این وجود باور نمی‌رود که ژن به‌خصوصی در این مورد نقش داشته باشد، بلکه ترکیب بعضی از ژن‌ها چنین پیامدی را به دنبال دارد [۸]. به‌طور کلی اختلالات اضطرابی از شایع‌ترین طبقات اختلالات روانی است و انواع مختلفی دارد.

۱-۱-۲- انواع اضطراب:

اختلال وسواس فکری-عملی^۱: در این حالت فرد افکار یا اعمالی را برخلاف میل خود تکرار می‌کند. این بیماری می‌تواند به‌صورت وسواس فکری یا وسواس عملی یا هر دو در فرد ظاهر شود. در وسواس فکری، فرد قادر نیست تفکر، احساس یا عقیده‌ای تکراری و مزاحم را از ذهن خود بیرون کند. افکار وسواسی می‌توانند بسیار ناراحت‌کننده، وحشت‌آور یا وحشیانه باشد. افکار وسواسی می‌توانند باعث شوند که فرد به سمت عادت وسواسی گرایش پیدا کند یعنی عمل یا اعمالی را به‌طور مکرر انجام دهد (وسواس عملی) مانند شستن مکرر دست‌ها، بالا کشیدن بینی و اعمال وسواسی هیچ‌گونه توجیه منطقی ندارد [۹، ۱۰].

اختلالات فوبیک^۲: فوبی‌ها، ترس‌های شدیدی هستند که زندگی طبیعی فرد را تحت تاثیر قرار می‌دهد. حتی خود فرد هم می‌داند که ترسش طبیعی نیست. ترس از حیوانات، بلندی، خون، جراحی و... نمونه‌ای از فوبی‌ها هستند [۱۱-۱۳].

اختلال وحشت^۳: بیماران مبتلابه حمله‌های وحشت‌زدگی از حملات متناوب، ناگهانی و غیر قابل اجتناب شدید، در رنج هستند. احساس ذهنی (ترس از مردن یا دیوانه شدن) در حمله‌های وحشت‌زدگی شایع است [۱۴، ۱۵].

اختلال اضطراب فراگیر یا منتشر^۴: در این نوع اختلال فرد از اضطراب دائمی و نگرانی مداوم (برخلاف وحشت‌زدگی که فرد گاهی و شدیداً مضطرب می‌شود) در رنج است و غالباً دلیل خاصی هم برای نگرانی خود ندارد. این نوع اضطراب را به این دلیل که همیشه در فرد همراه است. اضطراب شناور نیز می‌نامند [۱۶، ۱۷].

اختلال اضطراب اجتماعی: این نوع ترس در اواخر کودکی یا اوایل نوجوانی شروع می‌شود و ترس و شرمساری از اشتباه کردن، صحبت کردن در جمع، غذا خوردن، سرخ شدن یا لرزش صدا و ... در برابر جمع است و با خجالت ساده تفاوت دارد. این حالت اضطراب مانع شناخت افراد جدید می‌شود و فرد را به انزوا و گوشه‌گیری می‌کشاند [۱۸].

۱. Obsessive-Compulsive Disorder

۲. Phobic disorders

۳. Panic disorder

۴. Generalized Anxiety Disorder

تا به اینجا چند نوع از اختلالات اضطرابی را بیان می‌کنیم اما یکی از مهمترین انواع اختلالات اضطرابی که در جوامع بشری بسیار شایع می‌باشد و درصد بی‌شماری از آن رنج می‌برند. اختلال اضطراب پس از سانحه (PTSD)^۱ می‌باشد. که بر جنبه‌های مهمی از زندگی افراد مبتلا نظیر جنبه‌های خانوادگی، شغلی، تحصیلی و از همه مهمتر روابط اجتماعی تاثیر چشم گیری بر جای می‌گذارد [۱۹].

۱-۲- فشار روانی پس از سانحه:

افراد همواره و به طور طبیعی در مواجهه با خطرات و حوادث هراسان^۲ می‌باشند. این حوادث باعث استرس و نگرانی در فرد می‌شود. بسیاری از افراد مدت کوتاهی بعد از وقوع حادثه به حالت طبیعی خود برمی‌گردند. ولی اگر این حس آشفتگی و اضطراب حداقل ۲ الی ۴ هفته پایدار ماند این افراد مبتلا به یک دسته از بیماری‌های اضطرابی تحت عنوان واکنش استرس حاد^۳ می‌باشند [۲۰، ۲۱].

به تناسب شدت عوامل آسیب‌رسان و استرس‌زا شدت و دوام علائم بیشتر خواهد شد. با پایداری علائم اضطرابی بیش از یک ماه افراد دچار دسته‌ای دیگر از بیماری‌های اضطرابی تحت عنوان فشار روانی پس از سانحه (PTSD) می‌شوند. وجه تمایز PTSD از واکنش استرس حاد، تفاوت در شدت بروز و پایداری علائم است [۲۰، ۲۱].

۱-۲-۱- عوامل ایجاد کننده ی بیماری PTSD :

بعضی از عوامل از قبیل مبارزه در جنگ، تجاوز جنسی، زد و خورد^۴، بمباران شیمیایی، حمله‌ی بدنی، غارت شدن، ربوده شدن، به گروگان گرفته شدن، فجایع طبیعی یا ساخته‌ی خود انسان، سوانح شدید اتومبیل یا تشخیص ابتلا به یک بیماری خطرناک، مشاهده‌ی آسیب جدی یا مرگ غیر طبیعی شخصی دیگر در اثر حمله‌ی خشونت بار، تصادف، جنگ یا مشاهده‌ی غیر منتظره-ی یک جسد یا اعضای بدن مرده، حمله‌ی خشونت بار شخصی، سانحه‌ی شدید یا آسیب جدی برای یکی از اعضای خانواده یا دوست نزدیک، یا آگاهی از اینکه فرزند فرد به بیماری خطرناکی مبتلا است، از علل شایع ابتلاء به این بیماری است. زمینه‌های ژنتیکی، نژادی، دوران کودکی، زمان وقوع حادثه، سطح تحصیلات و آموزش مقابله در برابر حوادث در ایجاد و شدت علائم این بیماری تاثیر می‌گذارند [۲۲، ۲۳].

۱. Post-traumatic Stress Disorder = PTSD

۲. Afraid

۳. Acute Stress Disorders

۴. Combat

دارا بودن دیدگاه‌های اعتقادی و مذهبی، داشتن انگیزه و آمادگی جهت حضور در جنگ، میزان تحصیلات، داشتن بیماری‌های چون اضطراب و افسردگی نقش مهمی در ابتلاء و یا مقاومت در ابتلاء به این اختلال را دارند [۲۴، ۲۵].

۱-۲-۲- علائم بیماری PTSD:

علائم تشخیصی بیماری PTSD دو دسته هستند: (۱) علائم مرتبط با حادثه ترومایی (آسیب رسان). (۲) علائم غیر مرتبط با حادثه ترومایی. بیماران PTSD از تجربه مجدد^۱ حادثه ترومایی در هراسند و هر نشانه‌ای که خاطره مربوط به حادثه‌ی ترومایی را یادآوری می‌کند موجب ایجاد پاسخ‌های برانگیخته و یا حس اجتناب^۲ و دوری از خاطره می‌شود.

علاوه بر علائم مرتبط با بخاطرآوری حادثه ترومایی، یکسری علائم مستقل از خاطرات ترومایی در فرد نمایان می‌شود که اهم آن‌ها بدین قرار است: بیش برانگیختگی^۳، زود رنجی^۴، افزایش وحشت زدگی^۵، گوش بزنگی^۶ و انزوای اجتماعی^۷ [۲۶، ۲۷].

باید توجه داشت علائم فیزیولوژیکی همچون افزایش پاسخ دهی سیستم عصبی اتونوم، افزایش ضربان قلب، تنگی نفس، رنگ پریدگی، خشک شدن دهان، احساس مور مور شدن و سست شدن دست و پا نیز در بیماران مبتلا به PTSD مشاهده می‌شود [۲۶، ۲۸].

۱-۲-۳- گسترش PTSD:

اگرچه اغلب مردم (۵۰ تا ۹۰ درصد) حداقل یک رویداد تنش‌زا را تا پایان عمر خود به یاد می‌آورند، اما فقط ۷ الی ۸ درصد آن‌ها به PTSD مبتلا می‌شوند. هر شخصی در هر سنی می‌تواند به این بیماری مبتلا شود. حتی کودکان نیز شرایط ابتلاء به این بیماری را دارند، اما احتمال بروز آن در مرحله‌ی ورود به بزرگسالی (نوجوانان) بیشتر است. در آمریکا میلیون‌ها نفر به این بیماری مبتلا هستند [۲۸-۳۱].

در کشور ما آمار دقیقی از مبتلایان به این بیماری وجود ندارد ولی برخی شیوع آن را در رزمندگان بازگشته از جنگ ۲۰ الی ۳۰ درصد ذکر کرده‌اند. میزان شیوع آن در سربازان جنگی و قربانیان تجاوز جنسی از ۱۰ تا ۳۰ درصد برآورد شده است [۳۲-۳۴]. شیوع این بیماری در زنان ۱۰ الی ۱۲ درصد بیشتر از مردان است [۲۸، ۳۰، ۳۵، ۳۶].

۱. Re-Experience

۲. Avoidance

۳. Hyperarousal

۴. Irritability

۵. Increased startle

۶. Hyper-vigilance

۷. Social With-Drawal

این اختلال در مردان بیشتر مربوط به وقایع جنگی و در مورد زنان مربوط به تهاجم و تجاوز جنسی است. علاوه بر این جنس مؤنث و مذکر، در بروز علائم خاص بیماری و نحوه‌ی پاسخ دهی به درمان نیز متفاوتند [۳۳].

۳-۱- فیزیولوژی بیماری PTSD

۱-۳-۱- بیماری PTSD و اختلالات نورواندوکرین^۱:

فشارهای روانی می‌توانند سبب تغییراتی در سیستم نورواندوکرین شوند. از این طریق، سیستم متابولیکی و سیستم ایمنی بدن را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهند [۳۷].

۱-۱-۳-۱- محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیه (HPA):

در پستانداران این محور هماهنگ کننده‌ی سیستم‌های پاسخ به استرس به صورت نورواندوکرین است. در PTSD روی آن تمرکز زیادی شده است. روابط فیزیولوژیک حاکم بر این محور و میزان ترشحات هورمونی آن به شدت در این بیماری دچار تغییر می‌شود. تفاوت سطح فاکتور آزاد کننده‌ی کورتیکوتروپین^۲ (CRF)، کورتیکوتروپین و کورتیزول در یک فرد سالم و مبتلا به PTSD متفاوت است. در یک فرد سالم میزان CRF آزاد شده از هسته‌ی پاراونتریکلار هیپوتالاموس، با اثر بر روی هیپوفیز سبب تحریک تولید و رهایش آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) از هیپوفیز قدامی می‌شود. ACTH به همراه گردش خون به غده‌ی فوق کلیه می‌رود و موجب رهایش گلوکوکورتیکوئیدها از بخش قشری این غده می‌شوند. مکانیسم کنترلی بازخورد منفی^۳ در محدوده‌ی طبیعی عمل کرده و سیستم در حال تعادل است [۳۸].

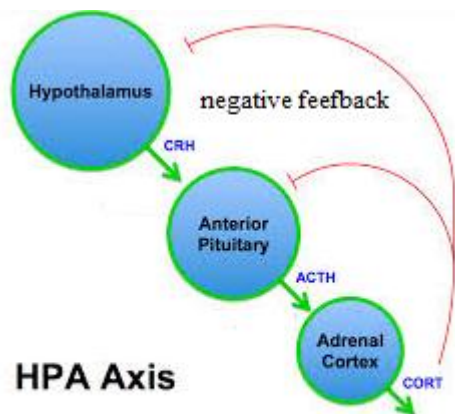
گلوکوکورتیکوئیدها به تنظیم متابولیسم، عملکرد مغزی و ایمنی می‌پردازند و از این طریق رفتار فیزیولوژیک سازمان یافته‌ای را برای مدیریت کردن استرس هماهنگ می‌کنند. هم فعال شدن و هم پایان یافتن پاسخ استرس برای سازش و بقا حیاتی است. در فرد مبتلا به بیماری PTSD میزان آزادسازی CRF بیشتر از حد معمول است اما سطح کورتیکوتروپین آزاد شده از هیپوفیز و کورتیزول آزاد شده از بخش قشری غده فوق کلیه کمتر از حد معمول است. علی‌رغم افزایش بازخورد منفی در محور HPA ترشح بالای CRF ادامه دارد [۳۸].

^۱ . Neuroendocrine

^۲ . Corticotropin - Releasing Factor = CRF

^۳ . Negative Feedback

بنابراین در بیماری PTSD سیستم کنترل کننده محور HPA مختل شده و موازنه‌ی سیستم بهم خورده است. این حالت روی عملکرد سیستم ایمنی، تنظیم متابولیسم و فعالیت مغز اثر گذاشته و مدیریت استرس را ناتوان می‌سازد [۳۸].



شکل ۱-۱: محور HPA

۱-۳-۱-۲- محور هیپوتالاموس-هیپوفیز- تیروئید (HPT):^۱

این محور تنظیم سطح هورمون‌های تیروئیدی را بر عهده دارد و در متابولیسم درگیر است. تروما می‌تواند سبب ناهنجاری‌های تیروئیدی شود. با این حال رابطه‌ی دقیق بین محور HPT و PTSD هنوز مشخص نیست. مطالعات بر روی سربازان ویتنامی که مبتلا به PTSD بودند نشان داد که سطوح پایه‌ی T_3 و T_4 افزایش یافته است. گفته شده است که افزایش T_3 موجب ازدیاد هیجانات ذهنی در افراد مبتلا می‌شود [۳۹].

۱-۳-۲- عوامل نوروشیمیایی و سیستم‌های نوروترانسمیتری:

قرارگیری در معرض فشار روانی بر روی سیستم نوروترانسمیتری نیز موثر است. فشار روانی موجب تغییر در ترشح نوروترانسمیتری، تراکم و حساسیت گیرنده‌های نوروترانسمیتری مختلف بدین شرح می‌شود:

^۱. Hypothalamus _ Pituitary_ Thyroid Axis

۱-۳-۲-۱- نوراپی نفرین:

یکی از تعدیل کننده‌های مهم پاسخ‌های اتونومیک استرس از طریق مکانیسم‌های محیطی و مرکزی است. این نوروترانسمیتر اکثراً در نورون‌های لوکوس سرلئوس وجود دارد و از این هسته به نواحی مختلف مغزی از جمله آمیگدال، هیپوکامپ، هیپوتالاموس و غیره فرستاده می‌شود و در پاسخ استرس درگیر است. در شرایط استرس میزان رهایش نوراپی نفرین از پایانه‌های اعصاب سمپاتیک افزایش می‌یابد [۴۰, ۴۱].

در PTSD افزایش فعالیت سمپاتیک رخ می‌دهد و شواهد آن، افزایش ضربان قلب، فشار خون، رسانایی پوست و غیره در هنگام به خاطرآوری تروما است. همچنین یک مدار Feed Forward، لوکوس سرلئوس را به آمیگدال و هیپوتالاموس متصل می‌کند که در این مسیر CRH و نوراپی نفرین برای افزایش ترس شرطی و کدگذاری برخی خاطرات برهم‌کنش می‌کنند، برانگیختگی و آماده باش بودن را افزایش می‌دهند و پاسخ‌های اندوکراین و اتونومیک به استرس، را به راه می‌اندازند، لذا در PTSD که این دو ماده افزایش می‌یابند تشدید این واکنش‌ها دیده می‌شود [۴۰, ۴۱].

۱-۳-۲-۲- دوپامین:

در انسان قرار گرفتن در معرض استرس سبب القای رهایش دوپامین مزولیمبیک می‌شود که می‌تواند پاسخ‌های محور HPA را تنظیم کند و نیز در ترس شرطی دخالت دارد. عصب‌دهی دوپامینرژیک هسته‌های قاعده‌ای- جانبی آمیگدال، قشر پیش پیشانی و دیگر نواحی لیمبیک بسیار به استرس حساس است و توسط استرس تغییر می‌کند. در PTSD دفع ادراری دوپامین و متابولیت‌های آن افزایش می‌یابد. بین دفع ادراری دوپامین و نیز دوپامین پلاسمایی و شدت علائم PTSD رابطه‌ی مستقیمی وجود دارد. تحریک گیرنده‌ی نوع اول دوپامین D₁ موجب واکنش از جا پریدن مربوط به صدا می‌شود که از علائم PTSD است [۴۰, ۴۲].

۱-۳-۲-۳- سروتونین:

این نوروترانسمیتر از اسید آمینه تریپتوفان مشتق شده است. عمدتاً در هسته رافه ساخته می‌شود. خروجی اصلی رافه به نواحی مغزی متعددی همچون آمیگدال، هیپوکامپ و PFC منتج می‌شود. سروتونین به دلیل اتصالات گسترده و نقشی که در هومئوستازی و تعدیل پاسخ‌های استرس و هیجان دارد، درگیر در PTSD است. میزان سروتونین در افراد مبتلا کاهش می‌یابد و در رفتارهایی مثل خصومت، پرخاشگری، افسردگی، خودکشی و غیره اثر خود را بروز می‌دهد. اعتقاد بر این است که نورون‌های رافه‌ی پشتی و میانی اثرات اضطراب‌زایی را از طریق گیرنده-

های نوع دوم سروتونین ($5HT_2$) و از میان اتصالات با آمیگدال و هیپوکامپ اعمال می‌کنند [۴۳, ۴۴].

۱-۳-۲-۴- گاما آمینو بوتیریک اسید GABA:

نوروترانسمیتر اصلی مهاری در مغز است، اثرات عمیق ضد اضطرابی دارد، سبب تعدیل فرآیند-های رفتاری و فیزیولوژیکی در پاسخ به استرس می‌شود و این تعادل توسط کنترل مهاری که بر روی مدارهای نوراپی نفرین و CRH دارد میسر می‌شود. این اثرات GABA از طریق گیرنده-ی $GABA_A$ تنظیم می‌گردد.

مطالعات در زمینه‌ی PTSD کم است اما گفته شده است که تراکم و تمایل گیرنده‌های GABA در این بیماری کاهش می‌یابد [۴۵].

۱-۳-۲-۵- گلوتامات:

نوروترانسمیتر تحریکی در مغز است، در بین چندین نمونه از گیرنده‌هایی که دارد بیشتر به گیرنده‌ی NMDA که در سراسر مغز وجود دارد متصل می‌شود. سیستم رسپتوری NMDA در پلاستیسیته سیناپسی، یادگیری و حافظه، وهم‌چنین تثبیت خاطرات ترومایی در PTSD نقش دارد. استرس رهایش گلوتامات را افزایش می‌دهد. بعد از قرار گرفتن در معرض استرس ابتدا سطح گلوکوکورتیکوئیدها و متعاقب آن بیان و یا حساسیت گیرنده‌های NMDA و اتصال گلوتامات افزایش می‌یابد.

در PTSD قرار گرفتن بیش از حد در معرض گلوتامات سبب ایجاد سمیت سلولی می‌شود و به این ترتیب آسیب‌پذیری مغز افزایش پیدا می‌کند و نورون‌های هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی آسیب می‌بینند و یا از بین می‌روند [۴۶].

۱-۳-۳- پپتیدها:

پپتیدهایی مثل CRH و NPY در PTSD دچار تغییر می‌شوند و در ایجاد علائم این بیماری نقش دارند.

اصلی‌ترین مکان نورون‌های حاوی CRH در هسته‌ی پاراونتریکلار تالاموس است که اطلاعات مربوط به استرس را پردازش می‌کند. علاوه بر این در مدارهای گسترده‌ای در تمامی نواحی مغز این هورمون یافت می‌شود. تزریق مستقیم CRH به حیوانات آزمایشگاهی موجب تولید پاسخ فیزیولوژیک استرس و رفتارهای شبه اضطرابی می‌شود. این رفتار شبه اضطرابی مربوط به فعالیت افزایش یافته‌ی نورون‌های حاوی CRH آمیگدال که به سمت لوکوس سرلئوس می‌روند. در PTSD این فاکتور به میزان زیادی افزایش می‌یابد. اثرات CRH از طریق دو گیرنده‌ی CRH_1 و CRH_2 اعمال می‌شود. تحریک گیرنده‌ی نوع اول است CRH سبب

تسهیل پاسخ به استرس و اضطراب می‌شود. گیرنده‌ی نوع دوم در اثر تحریک موجب کاهش واکنش استرس می‌شود [۴۷].

نوروپپتید Y (NPY) یک نوروترانسمیتر ۳۶ آمینواسیدی درگیر در تنظیم اشتها، پاداش، اضطراب و تعادل انرژی است. در انسان‌ها فعالیت ضداضطرابی دارد به این صورت که استرس حاد سبب رهایش NPY و در نتیجه کاهش اضطراب می‌شود. NPY رهایش نوراپی‌نفرین از نورون‌های سمپاتیک را کم می‌کند و نیز سبب مهار مدارهای درگیر در پاسخ استرس می‌شود. در PTSD غلظت‌های پلاسمایی NPY کاهش می‌یابد و در نتیجه فعالیت بالای نورآدرنرژیک و افزایش پاسخ‌های ناهنجار به استرس روی می‌دهد [۴۸، ۴۹].

۱-۳-۴- مدارهای مغزی دخیل در PTSD:

نواحی اصلی مغزی که در PTSD دچار تغییر می‌شوند شامل هیپوکامپ، آمیگدال و قشر پیش-پیشانی است. این نواحی برای شکل‌گیری یک مدار نورونی با یکدیگر ارتباط برقرار می‌کنند و علاوه بر عملکردهای دیگری که دارند، سازش به استرس و ترس شرطی شده را مدیریت می‌کنند [۵۰-۵۲].

۱-۳-۴-۱- هیپوکامپ:

هیپوکامپ یکی از نواحی واقع در لوب گیجگاهی^۱، در اکتساب حافظه و یادگیری، خصوصاً حافظه کاری^۲، حافظه‌ی زمینه^۳ و فضایی نقش مهمی دارد شکل (۱-۲). هیپوکامپ همچنین تنظیم‌کننده‌ی اصلی فعالیت محور هیپوتالاموسی - هیپوفیزی - فوق کلیه^۴ (HPA) است. هیپوکامپ دارای تراکم بالایی از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی^۵ (GCs) می‌باشد. بیان بیش از حد این گیرنده‌ها و افزایش ترشح گلوکوکورتیکوئید هنگام مواجهه با شرایط استرس‌زا موجب آتروفی هیپوکامپ می‌شود.

شواهد متعددی وجود دارد که نشان می‌دهد در بیماران PTSD کاهش حجم هیپوکامپ، کاهش انشعابات دندریتی و مهار نورون‌زائی^۶ که حاصل کاهش فاکتورهای رشدی چون BDNF^۷، NT3 است رخ می‌دهد [۳۱]. همچنین این آسیب می‌تواند از طرق مختلف دیگری

۱. Temporal

۲. Working Memory

۳. Contextual Memory

۴. Hypothalamus – Pituitary – Adrenal = HPA.

۵. Glucocorticoid Receptors = GRs

۶. Neurogenesis

۷. Brain Derived Neurotropic Factor = BDNF

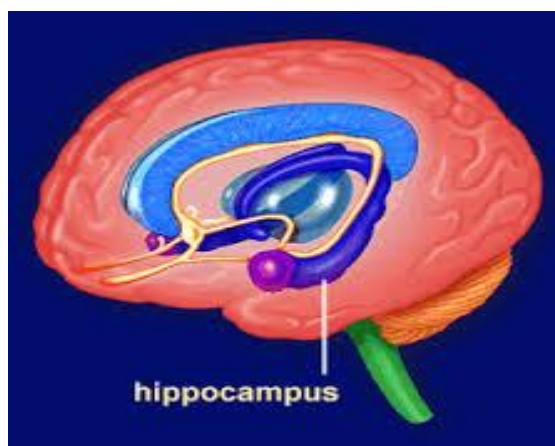
نظیر مهار متابولیسم گلوکز، فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت، آپوپتوز و یا سمیت سلولی ناشی از افزایش گلوتامات تحمیل شود [۵۲، ۵۳].

در PTSD حجم هیپوکامپ کاهش پیدا می‌کند که در اثر آسیب به نورون‌هاست. حجم هیپوکامپ با شدت علائم PTSD رابطه‌ی عکس دارد. از طرفی هرچه استرس اعمال شده شدیدتر و طولانی‌تر باشد حجم هیپوکامپ کمتر می‌شود [۵۲، ۵۳].

نواقص هیپوکامپی ممکن است پاسخ استرس را تقویت کنند و هیپوکامپ در اتمام این پاسخ با شکست مواجه شود. آسیب در هیپوکامپ موجب نقص در حافظه و اختلال در فراموشی حافظه می‌شود به گونه‌ای که افراد نمی‌توانند محیط امن و ناامن را از هم تشخیص دهند [۳۱، ۵۲، ۵۳].

استرس و افزایش گلوکوکورتیکوئیدها در ابتدا منجر به افزایش قابل توجه سطوح خارج سلولی گلوتامات می‌شود و سپس روی زیرگونه‌های گیرنده‌ی گلوتاماتی و مکانیسم‌های پلاستیسیته‌ی که بوسیله‌ی این گیرنده‌ها تعدیل می‌شود اثر می‌گذارد. مطالعات نشان داده‌اند که هم استرس و هم تیمار گلوکوکورتیکوئید سبب افزایش بیان گیرنده‌های NMDA در هیپوکامپ می‌شود [۴۶]. به دنبال این افزایش حضور گلوتامات و فعال شدن گسترده‌ی گیرنده‌های NMDA سطوح داخل سلولی کلسیم افزایش می‌یابد که ممکن است سبب دپلمریزه شدن اسکلت سلولی یا پروتئولیز شود [۴۶]. نتایج این تغییرات در سطح پلاستیسیته‌ی بدین گونه است:

تقویت طولانی مدت سیناپسی^۱ مختل و تضعیف طولانی مدت^۲ تقویت می‌شود که این اثر آسیب حافظه‌ی وابسته به هیپوکامپ را توجیه می‌کند [۴۶].



شکل ۱-۲ هیپوکامپ: یکی از نواحی اصلی مغزی که در بیماران PTSD دچار تغییر می‌شود.

^۱. Long-Term Potentiation

^۲. Long-Term Depression