

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ



دانشکده علوم
گروه زیست شناسی

عنوان پایان نامه:

بررسی برهم کنش اثرات سیستم کانابینوئیدی و گابا ترژیک در ناحیه قشر جلوی پیشانی رت ها
روی رفتارهای مرتبط با اضطراب

استادان راهنما:

دکتر لطفعلی معصومی
دکتر اکبر حاجی زاده مقدم

دانشجو:

سکینه محمدزاده ادملایی

دانشگاه محقق اردبیلی

مهر ۱۳۸۹



عنوان پایان نامه:

بررسی برهم کنش اثرات سیستم کانابینوئیدی و گابا ثرژیک در ناحیه قشر جلوی پیشانی رت ها
روی رفتارهای مرتبط با اضطراب

توسط:

سکینه محمدزاده ادملایی

پایان نامه برای اخذ درجه کارشناسی ارشد

در رشته علوم جانوری

از دانشگاه محقق اردبیلی

اردبیل - ایران

ارزیابی و تصویب شده توسط کمیته پایان نامه با درجه کارشناسی ارشد

۱- دکتر)..... استاد راهنما اول و رئیس کمیته.....

۲- دکتر)..... استاد راهنما دوم.....

دکتر)..... داور داخلی.....

دکتر)..... داور خارجی.....

تقدیم به پدر و مادر عزیزم که دعای پر خیرشان بدرقه راهم
و نگاه پر مهرشان امید بخش زندگی ام است

تقدیم به همسرم با همه مهربانی هایش، صبر و حمایت های فراوانش

تقدیم به استاد ارجمندم، جناب آقای دکتر حاجی زاده مقدم
که همواره در طول انجام این پژوهش
از راهنمایی های ایشان بهره مند بودم

و تقدیم به همه آنان که به دنبال زیباترین رویاهایشان
می روند و به آنان که آزاد می زیند.

تشکر و قدر دانی

اکنون که به لطف خدای مهربان، این پایان نامه به سرانجام رسید، بر خود لازم می دانم از تمامی عزیزانی که همراهی ام کردند تشکر و قدردانی نمایم.

جناب آقای دکتر معصومی، استاد بزرگوارم به خاطر راهنمایی های ارزنده شان

جناب آقای دکتر اکبر حاجی زاده مقدم، و رئیس محترم دانشکده دامپزشکی و استاد محترم گروه زیست شناسی دانشگاه مازندران که افتخار شاگردی ایشان را در دوره کارشناسی داشتم و با راهنمایی های صحیح و ارزنده خود انجام این پژوهش را برایم میسر نمودند.

سرکار خانم دکتر حمیرا حاتمی، استاد ارجمند گروه زیست شناسی دانشگاه تبریز و جناب آقای دکتر اسداله اسدی استاد محترم دانشگاه محقق اردبیلی که داوری این پایان نامه را بر عهده گرفتند.

همچنین از تمامی دوستان عزیزم که به نحوی یاری ام کردند ممنون و سپاسگزارم.

محمدزاده ادملایی - مهر ۱۳۸۱

نام خانوادگی: محمدزاده ادملایی	نام: سکینه
عنوان پایان نامه: بررسی بر هم کنش اثرات سیستم کانابینوئیدی و گابائرتریک در ناحیه قشر جلوی پیشانی رت ها روی رفتارهای مرتبط با اضطراب	
استاد راهنمای اول: دکتر لطفعلی معصومی	استاد راهنمای دوم: دکتر اکبر حاجی زاده مقدم
مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد	رشته: زیست شناسی
دانشگاه: محقق اردبیلی	گرایش: علوم جانوری
تاریخ فارغ التحصیلی: ۸۹/۷/۱۴	تعداد صفحه: ۸۹
کلید واژه ها: کانابینوئید، گابا، اضطراب، قشر جلوی پیشانی، رت	
<p>چکیده:</p> <p>در این مطالعه، اثرات سیستم کانابینوئیدی و سیستم گابائرتریک و نیز تداخل این دو سیستم در ناحیه قشر جلوی پیشانی رت ها در مدل رفتاری اضطراب (Elevated plus-maze) ارزیابی گردید. تزریق یک طرفه دوزهای مختلف آگونیست اختصاصی گیرنده CB1, WIN55212-2 (۴، ۲، ۰/۵ μg/rat) در ناحیه قشر پیش پیشانی، درصد زمان ورود به بازوی باز (%OAT) و دفعات ورود به بازوی باز (%OAE) را کاهش داد که نشان دهنده افزایش رفتارهای شبه اضطرابی است. تزریق آنتاگونیست اختصاصی گیرنده CB1، AM251، با دوزهای (۰/۱ μg/rat، ۰/۰۱، ۰/۰۰۱) به ناحیه مذکور اثر معنی داری روی فاکتورهای مرتبط با اضطراب نشان نداده است. تزریق دوزهای مختلف (۰/۰۰۱، ۰/۰۰۵، ۰/۰۱ μg/rat) از داروی موسیمول، آگونیست اختصاصی گیرندههای GABA_A باعث افزایش فاکتورهای %OAT و %OAE که نشانگر کاهش اضطراب است، گردیده است. در حالی که تزریق دوزهای مختلف بیکوکولین آنتاگونیست اختصاصی گیرنده ی GABA_A (۰/۲، ۰/۱، ۰/۰۵)، منجر به بروز رفتارهای شبه اضطرابی گردیده است. در ادامه تجویز هم زمان دوز بی اثر (۰/۰۵ μg/rat) بیکوکولین اثر اضطراب زایی WIN55212-2 را در دوزهای ۰/۵ و ۲ μg/rat افزایش داده و از طرف دیگر، تجویز هم زمان دوز ۰/۱ μg/rat AM251 به همراه موسیمول رفتارهای اضطراب زدایی موسیمول را در دوز ۰/۰۵ μg/rat کاهش می دهد. نتایج این مطالعه پیشنهاد می کند که، کانابینوئیدها اثر شبه اضطرابی در ناحیه قشر پیش پیشانی ایجاد می کنند به طوری که رسپتورهای CB1 و سیستم گابائرتریک نیز احتمالاً در این امر موثر می باشند.</p>	

فهرست مطالب

عنوان:.....	صفحه
فصل اول: مقدمه و مرور مطالعات انجام شده.....	۱
۱-۱ بیان مسأله:.....	۲
۲-۱ اهداف پژوهش:.....	۳
۲-۱-۱ فرضیات:.....	۳
۳-۱ اضطراب.....	۳
۴-۱ علائم اضطراب:.....	۴
۵-۱ ترس و اضطراب:.....	۴
۶-۱ ابعاد رفتاری وابسته به اضطراب:.....	۵
۷-۱ درمان اختلالات اضطرابی:.....	۶
۸-۱ نورواناتومی اضطراب:.....	۶
۸-۱-۱ نقش سیستم لیمبیک در اضطراب:.....	۶
۸-۱-۲ آمیگدال و اضطراب:.....	۷
۸-۱-۳ تشکیلات هیپوکمپ و اضطراب:.....	۸
۸-۱-۴ سیتوم و اضطراب:.....	۹
۸-۱-۵ هیپوتالاموس و اضطراب:.....	۱۰
۸-۱-۶ ناحیه تگمنتوم شکمی و اضطراب:.....	۱۰
۹-۱ قشر پیش پیشانی (prefrontal cortex):.....	۱۰
۹-۱-۱ قشر پیش پیشانی و اضطراب:.....	۱۲
۱۰-۱ نوروشیمی اضطراب:.....	۱۳
۱۰-۱-۱ گابا (GABA) و اضطراب:.....	۱۳
۱۰-۱-۱-۱ استنز گابا:.....	۱۳
۱۰-۱-۱-۲ کنترل سنتز گابا:.....	۱۳
۱۰-۱-۱-۳ گیرنده های گابا:.....	۱۴
۱۰-۱-۱-۴ آگونیست ها و آنتاگونیست های گیرنده گابا:.....	۱۴
الف- موسیمول (آگونیست گیرنده ی گابا A):.....	۱۴
ب- بیکوکولین (آنتاگونیست رقابتی گیرنده GABA):.....	۱۴
۱۰-۱-۲-۱ دوپامین و اضطراب:.....	۱۶
۱۰-۱-۳-۱ سروتونین و اضطراب:.....	۱۷
۱۰-۱-۴-۱ گلوتامات و اضطراب:.....	۱۸
۱۰-۱-۵-۱ استیل کولین و اضطراب:.....	۱۸

۱۹	۱۰-۶-نوراپی نفرین و اضطراب
۱۹	۱۱- سیستم کانابینوئیدی:
۱۹	۱-۱۱-۱-تاریخچه و اثرات استفاده از کانابیس :
۲۱	۲-۱۱-۱-مصارف طبی کانابیس :
۲۲	۳-۱۱-۱-گیرنده های کانابینوئیدی:
۲۳	۴-۱۱-۱-مقایسه گیرنده های اصلی کانابینوئیدی::
۲۴	۵-۱۱-۱- آگونست های گیرنده کانابینوئیدی
۲۵	۶-۱۱-۱- آنتاگونست های گیرنده کانابینوئیدی:
۲۵	۷-۱۱-۱- مکانیسم های انتقال سیگنال توسط گیرنده CBI:
۲۵	۱-۷-۱۱-۱- مهار آدنیل سیکلاز
۲۶	۲-۷-۱۱-۱-تنظیم کانال های یونی :
۲۶	۳-۷-۱۱-۱- MAP کینازها
۲۷	۱۲-۱-مقایسه گیرنده های سیستم کانابینوئیدی و اوپیوئیدی:
۲۷	۱۲-۱- عملکرد نوروآناتومیکی کانابینوئیدها :
۲۷	۱-۱۲-۱- توزیع گیرنده های کانابینوئیدی :
۲۸	۲-۱۲-۱- اثر کانابینوئیدها در پاسخ های وابسته به اضطراب
۲۸	۳-۱۲-۱- اثر حرکتی کانابینوئیدها و عقده های قاعده ای
۲۹	۴-۱۲-۱- اثر کانابینوئیدها روی حافظه:
۳۰	۵-۱۲-۱- اثر ضد درد کانابینوئیدها:
۳۰	۶-۱۲-۱- اثر ضد تشنج کانابینوئیدها :
۳۰	۷-۱۲-۱- اثر ضد تهوع کانابینوئیدها:
۳۱	۸-۱۲-۱- سایر اثرات بیولوژیکی کانابینوئیدها:
۳۲	۱۳-۱- سیستم اندوکانابینوئیدی (کانابینوئید های درون زا):
۳۲	۱۴-۱- سنتز و آزادسازی کانابینوئیدهای درون زا:
۳۴	۱۵-۱- کانابیدیول (CBD):
۳۴	۱۶-۱- مدل های تجربی سنجش اضطراب:
۳۵	الف-مدل های سنجش رفتارهای غیرشرطی
۳۷	ب) مدل های سنجش رفتارهای شرطی
۳۹	فصل دوم:مواد و روش ها
۴۰	۲-۱- مقدمه :
۴۰	۲-۲ وسایل و مواد مورد نیاز
۴۱	۲-۳ حیوانات مورد آزمایش:
۴۱	۲-۴ گروههای آزمایشی:
۴۶	۲-۵ کنترل گذاری :

- ۶-۲ داروها: ۴۶
- ۷-۲ تست رفتاری: ۴۷
- ۸-۲ متغیرهای آماری: ۴۸
- ۹-۲ آنالیز آماری: ۴۹
- ۱۰-۲ برش مغزی: ۴۹

فصل سوم: نتایج:...

- ۱-۳ نتایج ۵۱
- ۲-۳ بررسی اثر تزریق AM251 در ناحیه قشر پیش پیشانی بر روی رفتار اضطرابی موش های صحرائی ۵۱
- ۳-۳ بررسی اثر تزریق WIN55212-2 در ناحیه قشر پیش پیشانی بر روی رفتار اضطرابی موش های صحرائی ۵۱
- ۴-۳ بررسی اثر تزریق بیکوکولین در ناحیه قشر پیش پیشانی بر روی رفتار اضطرابی موش های صحرائی ۵۱
- ۵-۳ بررسی اثر تزریق موسیمول در ناحیه قشر پیش پیشانی بر روی رفتار اضطرابی موش های صحرائی ۵۲
- ۶-۳ بررسی تزریق WIN55212-2 به تنهایی یا به همراه بیکوکولین ۵۲
- ۷-۳ بررسی اثر تزریق موسیمول به تنهایی یا به همراه AM251 ۵۳

فصل چهارم: بحث و تفسیر.

- ۱-۴ بحث و نتیجه گیری ۶۴
- ۲-۴ پیشنهادات: ۷۲
- منابع: ۷۳

فهرست شکل ها و نمودارها

	عنوان تصاویر.....	صفحه
شکل ۱-۱:	شماتیکی از مکانیسم های انتقال سیگنال توسط گیرنده cb1.....	۲۶
شکل ۱-۲:	ساختمان دستگاه استریوتاکس.....	۴۳
شکل ۲-۲:	نحوه قرارگیری سر موش درون دستگاه استریوتاکس.....	۴۳
شکل ۳-۲:	تراشیدن موی سر موش و شکافتن پوست روی جمجم.....	۴۴
شکل ۴-۲:	مشخص کردن مختصات قشر پیش پیشانی (PFC).....	۴۵
شکل ۵-۲:	قراردادن کانال درون مغز موش و ریختن سیمان.....	۴۵
شکل ۶-۲:	تزریق دارو با استفاده از سرنگ هامیلتون در درون کانال.....	۴۶
شکل ۷-۲:	نحوه تست موش در دستگاه EPM.....	۴۷
نمودار ۱-۳:	اثر تزریق AM251 بر روی %OAT.....	۵۳
نمودار ۲-۳:	اثر تزریق AM251 بر روی %OAE.....	۵۴
نمودار ۳-۳:	اثر تزریق AM251 بر روی Loco.....	۵۴
نمودار ۴-۳:	اثر تزریق WIN55212-2 بر روی %OAT.....	۵۵
نمودار ۵-۳:	اثر تزریق WIN55212-2 بر روی %OAE.....	۵۵
نمودار ۶-۳:	اثر تزریق WIN55212-2 بر روی LOCO.....	۵۶
نمودار ۷-۳:	اثر تزریق بیکوکولین بر روی %OAT.....	۵۶
نمودار ۸-۳:	اثر تزریق بیکوکولین بر روی %OAE.....	۵۷
نمودار ۹-۳:	اثر تزریق بیکوکولین بر روی Loco.....	۵۷
نمودار ۱۰-۳:	اثر تزریق موسیمول بر روی %OAT.....	۵۸
نمودار ۱۱-۳:	اثر تزریق موسیمول بر روی %OAE.....	۵۸
نمودار ۱۲-۳:	اثر تزریق موسیمول بر روی Loco.....	۵۹
نمودار ۱۳-۳:	اثر تزریق WIN55212-2 به تنهایی یا به همراه بیکوکولین بر روی %OAT.....	۵۹
نمودار ۱۴-۳:	اثر تزریق WIN55212-2 به تنهایی یا به همراه بیکوکولین بر روی %OAE.....	۶۰
نمودار ۱۵-۳:	اثر تزریق WIN55212-2 به تنهایی یا به همراه بیکوکولین بر روی Loco.....	۶۰
نمودار ۱۶-۳:	اثر تزریق موسیمول به تنهایی یا به همراه AM251 بر روی %OAT.....	۶۱
نمودار ۱۷-۳:	اثر تزریق موسیمول به تنهایی یا به همراه AM251 بر روی %OAE.....	۶۱
نمودار ۱۸-۳:	اثر تزریق موسیمول به تنهایی یا به همراه AM251 بر روی Loco.....	۶۲

فهرست جدول

عنوان جدول:	صفحه
جدول ۱-۲: متغیرهای آماری:	۴۹

فصل اول

مقدمه و مروري بر مطالعات انجام شده

بیان مسئله :

همه انسانها اضطراب را در زندگی خود به نحوی تجربه می کنند و طبیعی است که هنگام مواجهه با موقعیت های تهدیدکننده و تنش زا مضطرب می شوند. اما احساس اضطراب شدید و مزمن در غیاب علت یا علی واضح، امری غیر عادی است. سیستم ها و نوروترانسمیترهای مختلفی در بروز رفتارهای مرتبط با اضطراب و بیماری های آن نقش دارند. همواره برای کنترل اضطراب راه حل ها و همچنین داروهای مختلفی با مکانیسم های اثر متفاوت ارائه شده است. درک بهتر مکانیسم های دخیل در این بیماری ما را به سمت یافتن داروهای جدید تر و درمان موثر تر آن هدایت می کند (Rosen et al., 1998). ترکیبات کانابینوئیدی یکی از مهمترین ترکیبات آرام بخش می باشند که اثرات متنوعی را اعمال می کنند. نواحی مختلفی از مغز در تعدیل اضطراب نقش دارند که از میان آنها، به نظر ناحیه قشر پیش پیشانی¹ نقش مهمی در تعدیل رفتارهای مرتبط با اضطراب هم در انسان و هم در سایر جانوران دارد (dilger et al., 2003).

در مطالعات گوناگونی اثرات تزریق داخل مغزی کانابینوئیدها بررسی شده است. کانابینوئیدها روی حیوانات آزمایشگاهی هر دو اثر اضطراب زا و ضد اضطراب را اعمال می کنند. در مقابل آنتاگونیست های گیرنده کانابینوئیدی اثر اضطراب را اعمال می کنند (Mailleux and Vanderhaeghen., 1992). از سوی دیگر موش های فاقد گیرنده CB1 نیز علائم اضطراب را نشان داده اند (Martin et al., 2002; Haller et al., 2002). از طرفی هم برخی مطالعات این اثرات را رد کرده اند (Rodgers et al., 2005). لذا بررسی بیشتر اثر کانابینوئیدها بر اضطراب و تداخل آن با سیستم گابائریک در ناحیه قشر پیش پیشانی که تا کنون چنین کاری در مدل اضطرابی انجام نشده است، دلیلی بر انجام این کار است.

اهداف پژوهش :

¹. Prefrontal cortex

در این مطالعه، اثرات سیستم کانابینوئیدی و سیستم گابائریک و نیز تداخل این دو سیستم در ناحیه قشر پیش پیشانی موش صحرایی نر در مدل رفتاری اضطراب ارزیابی گردید. ابتدا تزریق دوزهای مختلف آگونیست اختصاصی گیرنده CB1 (WIN55212-2) و آنتاگونیست اختصاصی گیرنده CB1 (AM251) به ناحیه قشر پیش پیشانی موش صحرایی نر مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در ادامه دوزهای مختلف موسیمول، آگونیست اختصاصی گیرنده گابا و بیکوکولین، آنتاگونیست اختصاصی گیرنده گابا روی این رفتارها مورد بررسی قرار گرفته و در مرحله بعدی آزمایشات، اثرات تزریق موسیمول بعد از تزریق AM251 و همچنین تزریق WIN55212-2 بعد از تزریق بیکوکولین در ناحیه قشر پیش پیشانی مورد مطالعه قرار می‌گیرد.

فرضیات:

- آنتاگونیستهای گیرنده کانابینوئیدی CB1 بدون اثر و یا اضطراب زدا می‌باشند.
- آگونیستهای گیرنده کانابینوئیدی CB1 دارای اثر اضطرابزا می‌باشند.
- آگونیستهای گیرنده GABA_A دارای اثر ضد اضطراب می‌باشند.
- آنتاگونیستهای گیرنده GABA_A بدون اثر و یا اضطرابزا می‌باشند.

اضطراب:

اضطراب یک حالت ذهنی است که همه ی ما آن را بارها تجربه کرده ایم. اضطراب می‌تواند از یک سطح طبیعی و یا از شدتی پاتولوژیک بر خوردار باشد. در طول بیست سال گذشته دانش ما از عوامل موثر زیست شناختی به میزان زیادی افزایش یافته و معیارهای تشخیصی این بیماری از مسائل سایکودینامیک فاصله گرفته و به معیارهای قابل اعتماد و شناخته شده تری نزدیک شده است. اضطراب بر اساس

شدت و مدت می تواند پاتولوژیک و یا پاسخ نامناسب تلقی شود (Kaplan and Sadock, 1998).

اضطراب یک پاسخ طبیعی به موقعیت های تهدید کننده است. تهدیدها می تواند حاد و مستقیم و غیر مستقیم باشند. مانند از دست دادن بستگان و یا شامل مواردی باشد که مربوط به احساس امنیت می باشد. اضطراب تطابق زا است و می تواند توانایی فرد را هنگام مقابله با یک مشکل و خطر بالقوه افزایش دهد. و این امری تکاملی محسوب می شود. از سوی دیگر، اضطراب شدید غیر تطابق زا است، این اضطراب فاقد منشا واقعی است و یا از شدت زیادی برخوردار است (Kandel et al., 2000).

اضطراب حالتی بیمار گونه است که با احساس نگرانی، همراه با نشانه های جسمی که ناشی از فعالیت مفرط دستگاه عصبی خود مختار مشخص شده و از ترس که علت شناخته شده دارد، تفکیک می شود. در زندگی امروزی، بیش از پیش شاهد استرس و اضطراب و عوارض آنها هستیم. از دیدگاه روان شناسی اضطراب مولد استرس است و به طور کلی جزء لاینفک زندگی انسان می باشد. وقوع مجدد موقعیت هایی که قبلا استرس زا بوده اند یا طی آن به فرد آسیب رسیده است، باعث اضطراب در فرد می شود (Jetty et al., 2001).

علائم اضطراب:

از علائم شایع اضطراب می توان موارد زیر را نام برد: احساس خستگی، عصبی بودن و بی قراری، ترس و نگرانی، بی خوابی یا بد خوابی، تپش قلب و تنفس نامنظم و سریع، عرق کردن، سر گیجه و سر درد، لرزش یا پرش عضلات، تکرر ادرار و غیره (Jetty et al., 2001).

ترس و اضطراب:

گرچه ترس و اضطراب غالبا در یک معنا بکار می روند لیکن منظور دو هیجان متفاوت است. ترس واکنشی طبیعی و حالت عاطفی نیرومند است که سبب می شود شخص در مواجهه با مشکلات بیشتر احتیاط کند.

اضطراب را می توان از ترس به دلیل وجود ناپایداری درونی با توجه به شرایط و محرک القا کننده پریشانی باز شناخت. مشاهده شده که در نتیجه احتمال رویداد منفی، اضطراب بوجود می آید. در حالی که حضور آنی از یک محرک خطرناک آشکار، ترس را بروز می دهد و اغلب به عنوان یک وضعیت انگیزشی که به وسیله محرک های ویژه ای ایجاد می شود و رفتارهای دفاعی یا فرار را بر می انگیزد تعریف می شود.

در هر حال با اینکه در اغلب آزمایش های حیوانی، ترس به مثابه اضطراب در نظر گرفته می شود لیکن باید توجه داشت که اولاً ترس خود یکی از نشانه های اضطراب است و ثانیاً ترس واکنشی عاطفی است که همراه با یک سلسله تظاهرات جسمانی بوده و در پی برخورد با یک تهدید فوری و واقعی روی می دهد در حالیکه اضطراب عبارتند از یک احساس مبهم ترس، وحشت یا خطری با منشا ناشناخته که بر فرد چیره می گردد. این حالت برای برخی از افراد رویداده و با گذشت زمان برطرف می شود. اما برای بعضی دیگر این حالت به صورت مزمن در می آید (Ohl et al., 2008). در واقع همین ویژگی های اضطراب است که موجب شده وحشتناک تر از ترس متجلی شود.

طبق تعریف Strongman، اضطراب عبارتست از یک پاسخ عمومی به یک تهدید یا کشمکش درونی، ناشناخته، غیر دقیق و ذهنی در حالیکه ترس، در اثر خطر واقعی، خارجی، شناخته شده و عینی ایجاد می شود (Strongman, 1996).

ابعاد رفتاری وابسته به اضطراب:

مدل های تستی مختلفی برای سنجش پارامترهای رفتاری نشان دهنده اضطراب در جوندگان وجود دارد. امروزه دیدگاههای جدیدی برای ارزیابی رفتار در جوندگان در روش های پیچیده تر معرفی شده است. که ذیلاً بذکر چند مورد اکتفا می شود.

۱- تشخیص رفتار وابسته به اضطراب در مدل های حیوانی بر پایه این فرض است که اضطراب در حیوانات قابل مقایسه با اضطراب در انسانهاست. اگرچه به عنوان یک موضوع حقیقی نمی توان ثابت کرد که حیوان اضطراب را همانند انسان تجربه

می‌کند، اما مسلم است که الگوهای رفتاری مجزا در
جوندگان که نشانه اضطراب هستند، یعنی تغییرات محیطی و
رفتاری، با افزایش فعالیت عصبی سمپاتیک همراه است.
بنابراین ممکن است یک آنالوژی و نه همولوژی بین اضطراب در
انسانها و جوندگان وجود داشته باشد (Ohl et al., 2008).

۲- در انسان و در حیوانات آزمایشگاهی اضطراب یک پدیده
واحد نبوده و شامل اضطراب ذاتی (که به عنوان یک ویژگی
پایدار در یک فرد قلمداد شده است) و اضطراب ایجاد شده
با موقعیت و وابسته به تجربه می‌باشد. نظر به اینکه
آزمایشات سنجش اضطراب همواره به ارزیابی رفتار ایجاد شده
با موقعیت، محدود شده اند ممکن است گفته شود که بررسی
اضطراب ذاتی در حیوانات غیر ممکن است. در هر صورت مشخص
شده که افراد با اضطراب ذاتی بالا گرایش بیشتری به
اضطراب وابسته به حالت دارند. و بنابراین این دو پدیده
نمی‌توانند از یکدیگر جدا شوند. بنابراین واژه اضطراب
در اینجا بدون یک فرض قیاسی که اضطراب ذاتی یا وابسته
به حالت بوسیله حیوان در تست‌های اضطراب ارائه می‌شود،
بکار خواهد رفت. همچنین باید تاکید شود که مدل سازی
اضطراب در حیوانات به میزان زیادی وابسته به سیستم‌های
آزمایشی بکار گرفته شده است. رفتار گونه‌ها در طی
تکامل شکل گرفته شده است و باید در آزمایشات اضطراب
نیز به جوندگان اجازه داده شود که رفتار وابسته به
اضطراب طبیعی خود را نشان دهند (Ohl et al., 2008).

درمان اختلالات اضطرابی

معمولاً از رفتار درمانی و درمان دارویی جهت بهبود اختلالات
اضطرابی استفاده می‌شود. داروهای شایع مورد استفاده در
این مورد عبارتند از: بنزودیازپین‌ها، آگونست‌های 5-
HT_{1A}، برخی از داروهای ضد افسردگی، بتا بلوکرهای
آدرنرژیک و... که تجویز این داروها به نسبت شدت و نوع
اختلال اضطرابی متفاوت خواهد بود (Rosenhan and Seligman
, 1999).

نورواناتومی اضطراب

ساختارهای عصبی متعددی در فرایند اضطراب دخیل می باشند که از مهمترین آنها آمیگدال، هیپوتالاموس، هیپوکمپ، قشر پیشانی، سپتوم، ناحیه خاکستری دور قنات سیلویوس، لوکوس سرولئوس، هسته رافه، و ناحیه تگمنتوم شکمی را می توان نام برد. اختلال در ساختارهای عصبی مرکزی مرتبط، می تواند در پاتولوژی اختلالات اضطرابی نقش داشته باشد (Kaplan and Sadock, 1998). در پدیده رفتاری اضطراب یک نوروترانسمیتر و یا یک ناحیه از مغز درگیر نیست بلکه چند قسمت از مغز و چند نوروترانسمیتر درگیر می باشد (Nielse, 1991). امروزه مناطق نوروآناتومیک مختلف از مغز برای لزوم بیان و یا کنترل اضطراب و رفتارهای مربوط به آن مورد بررسی قرار می گیرد.

نقش سیستم لیمبیک در اضطراب :

از دیر زمان سیستم لیمبیک به عنوان منطقه مهیج مغز پذیرفته شده است. کلمه لیمبیک به معنای حاشیه بوده و در آغاز برای توضیح ساختارهای حاشیه ای مخ بکار می رفت ولی با مشخص شدن عملکردهای سیستم لیمبیک این سیستم به عنوان مسیری نوروئی که کنترل کننده رفتارهای مهیج و محرک است، معرفی شده است. این سیستم شامل نورونهای قشری و زیر قشری بوده و سه قسمت مهم آن شامل هیپوکمپ، سپتوم و آمیگدال است که اطلاعات آورانی را کامل کرده است و بر عملکرد سیستم اتونوم، اندوکراین و حسی تاثیر می گذارند. بیشتر خروجی های لیمبیک وارد هیپوتالاموس می شود. از لحاظ فیلوژنی و جنین شناسی، هیپوکمپ، سپتوم، آمیگدال و هیپوتالاموس بهم نزدیک هستند و مسیر بین آنها مستقیم است. هنگامی که مغز جلوئی در حال گسترش است دستگاه لیمبیک همراه با فیبرهایش شکل می گیرد. به طور کلی سیستم لیمبیک شبیه حرف C بوده و آمیگدال در عمق قسمت گیجگاهی و متصل به قسمت انتهایی پاراهیپوکمپ، در انتهای حرف C می باشد (Davis, 1992; Herzog, 1999).

آمیگدال و اضطراب:

آمیگدال منطقه ای از سیستم لیمبیک است که در انسان و حیوانات رفتارهای هیجانی را بیان می کند. آمیگدال از تعدادی هسته متعدد کوچک بادامی شکل تشکیل شده و با هیپوکمپ، هیپوتالاموس، نئوکورتکس و تالاموس در ارتباط می باشد. تاثیر آمیگدال بر عملکرد اتونوم و تولید مثلی بسته به اطلاعات حسی است که از طریق مسیر قشری به قسمت های مرکزی و جانبی می رسد. کمپلکس آمیگدالوئید در لوب گیجگاهی میانی قرار دارد و ساختار آن شامل ۱۳ هسته می باشد که بیشتر آنها به زیر هسته های تقسیم می شوند که ارتباط بین هسته ای با هم دارند (Mesches et al., 1995). آمیگدال سیگنالهای ورودی را از قسمت های مختلف قشر لیمبیک و لوب های گیجگاهی، آهیانه و پس سری، بویژه از منطقه بینایی و شنوایی دریافت می کند و سیگنالهایی را به مناطق قشری، هیپوکمپ، تالاموس و هیپوتالاموس و سایر اجزای سیستم لیمبیک ارسال می دارد. اطلاعات در آمیگدال پردازش شده و پاسخ های مناسب داده می شود (Akirav et al., 1999 Turner et al, 1991). منبع اصلی اطلاعات حسی آمیگدال، کورتکس مغز می باشد. این اطلاعات گلوتاماترژیک به طور غالب توسط نورون های هرمی شکل لایه ۷ انتقال داده می شود (McDonald et al, 2003). هسته های بازال آمیگدال اصلی ترین هدف های ورودی های ناحیه کورتکس پیش پیشانی (PFC) است. ناحیه مرکزی آمیگدال، دارای نورون هایی است که حاوی نوروترانسمیترهای پپتیدی از جمله فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین، سوماتواستاتین، کوله سیستوکینین و انکفالین می باشند که این ناحیه در ارتباط با برخی از رفتارهای مرتبط با ترس و اضطراب مانند بی حرکت شدن و تعامل اجتماعی می باشد. تخریب نواحی جانبی و مرکزی آمیگدال، موجب اختلال یادگیری همراه با بروز حالات اجتنابی^۱ در رت ها می شود. تحریک الکتریکی آمیگدال در انسان موجب بروز حالات تهاجمی می شود. همچنین قسمت قاعده ای جانبی آمیگدال از ساختارهای مهمی است که

1-Passive avoidance

درگیر در اضطراب می باشد (Davis, M,1992). مطالعات نشان می دهد که تحریک آمیگدال احساس ترس و اضطراب را بر می انگیزد و صدمه به آمیگدال موجب کاهش پاسخ مناسب در آزمون های ترس شرطی می شود. در مجموع به نظر می رسد که آمیگدال یکی از مراکز است که در مکانیسم های اضطراب نقش دارد (Adollphs et al,1998; Baxter et al,2002).

تشکیلات هیپوکامپ و اضطراب:

تشکیلات هیپوکامپ یک منطقه قشری در لوب پیشانی می باشند که در امتداد با محور شکمی پشتی گسترش یافته اند. تشکیلات هیپوکامپ از ۳ بخش پشتی (CA₁)، میانی (CA₂) و شکمی (CA₃) تشکیل شده اند. که نقش مهمی در نوروبیولوژی اضطراب ایفا می کنند. در سیستم لیمبیک، هیپوکامپ با مراکز هیجانی زیادی در مغز، مرتبط می باشد و سلول های هرمی اش مانند صفحه کلید عمل می کنند (Enjin and Treit,2007). این ناحیه از لیمبیک علاوه بر شرکت در فرایندهای مختلف سیستم عصبی مرکزی مانند حافظه و یادگیری در بروز رفتار اضطرابی نیز نقش دارد. به خصوص نواحی پشتی هیپوکامپ که تحت تاثیر برخی از داروهای موثر بر اضطراب مانند اتانول و بنزودیازپامین ها هم قرار می گیرد (Ferreira et al,1999). به علت اختلاف میان بخش های پشتی و شکمی هیپوکامپ از نظر ارتباطات آورانی و وابرانی با دیگر نقاط مغز همچون آمیگدال و هسته های رافه، تفاوت هایی در تعدیل اضطراب به وسیله این دو ناحیه از هیپوکامپ مشاهده می شود. برای مثال تزریق آگونیست سروتونین به ناحیه شکمی هیپوکامپ تاثیری بر اضطراب در مدل رفتاری ماز بعلاوه ای شکل^۱ (EPM) نداشته است، در حالی که تزریق آن به ناحیه پشتی باعث افزایش اضطراب می شود. علاوه بر اثر ضد اضطرابی هیپوکامپ که به واسطه نوع ارتباطش با آمیگدال است، نوع ارتباط با سپتوم نیز می تواند عامل اثر ضد اضطرابی هیپوکامپ باشد.

¹.Elevated plus -maze