

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده علوم
بخش زیست شناسی

پایان نامه تحصیلی برای دریافت درجه کارشناسی ارشد زیست شناسی گرایش
فیزیولوژی جانوری

اثر تزریق توأم اسید آسکوربیک و آگونیست گیرنده D_2 (بروموکریپتین) در پوسته
هسته اکومبیس بر اضطراب موش های صحرائی نر

مؤلف:

ریحانه نادری

استاد راهنما:

دکتر مهدی عباس نژاد

استاد مشاور:

دکتر سعید اسماعیلی ماهانی

شهریور ۱۳۹۱

تقدیم به:

پدر و مادرم

دو فرشته ای که بال پرواز به من دادند

برادرانم

که وجودشان مایه آرامش من است

وجودم فدای وجودتان باد

در آغاز سخن خداوند یگانه را سپاس می‌گوییم که ذره‌ای ناچیز از اسرار بی‌شمار هستی‌اش را بر من گشود.

ابتدا بر خود لازم می‌دانم مراتب قدردانی و سپاسگذاری‌ام را از استاد راهنمای گرانقدرم جناب آقای دکتر عباس نژاد که با رهنمودهای ارزنده و مفید خود مرا در تمامی مراحل تحقیق یاری نمودند، بعمل آورم.

از جناب آقای دکتر اسماعیلی ماهانی استاد مشاور گرامی، به پاس راهنمایی‌های بی‌دریغشان در دوران تدوین این پایان‌نامه، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

از استادان بزرگوار جناب آقای دکتر گل و جناب آقای دکتر غضنفری مقدم به دلیل همکاری‌های صمیمانه‌ی در پذیرفتن داوری این پایان‌نامه بی‌نهایت سپاس گزارم.

با سپاس از اساتید بخش زیست‌شناسی که افتخار شاگردی ایشان را داشتم:
جناب آقای دکتر مجد زاده، سرکار خانم دکتر پورابولی و سرکار خانم دکتر عسکری.

از دوستان و همکلاسی‌های عزیزم به خصوص خانم شهسواری به خاطر همراهی‌ها و محبت‌های بی‌دریغشان سپاسگذارم.

چکیده:

اسید آسکوربیک در بیشتر نواحی مغز پستانداران به خصوص هسته اکومبیس یافت می‌شود. مطالعات قبلی نشان داده است که اسید آسکوربیک موجب کاهش اضطراب می‌شود، لذا در تحقیق حاضر به بررسی نقش تزریق اسید آسکوربیک، برومو کریپتین و تزریق توأم آنها در پوسته هسته اکومبیس بر اضطراب موش‌های صحرایی نر به وسیله پلاس میز می‌پردازیم.

در این مطالعه از ۷۰ سر موش صحرایی نر از نژاد Wistar در محدوده‌ی وزنی ۲۷۰-۲۲۰ گرم در ۱۰ گروه استفاده شد. کنترل، اسید آسکوربیک ($48 \mu\text{g}/\text{rat}/\text{side}$ و 24 ، 12)، برومو کریپتین ($25 \mu\text{g}/\text{rat}/\text{side}$ و $12/5$)، اسید آسکوربیک و برومو کریپتین ($25 \mu\text{g}/\text{rat}/\text{side}$ و 24) و شم اسید آسکوربیک، برومو کریپتین، اسید آسکوربیک و برومو کریپتین.

پس از عمل جراحی و بهبودی، داروها با حجم یک میکرولیتر تزریق شدند. ۳۰ دقیقه پس از تزریق حیوان در پلاس میز قرار گرفته و شاخص‌های اضطراب توسط دستگاه ثبت شد.

نتایج نشان می‌دهد که تزریق داخل اکومبیزی اسید آسکوربیک، برومو کریپتین و تزریق توأم اسید-آسکوربیک و برومو کریپتین، منجر به کاهش اضطراب موش‌های صحرایی شد. بنابراین اسید-آسکوربیک و برومو کریپتین در پوسته هسته اکومبیس بعضی از پارامترهای اضطرابی را به صورت وابسته به دوز و بعضی پارامترهای دیگر را غیر وابسته به دوز کاهش می‌دهند. در خصوص اثر توأم اسید آسکوربیک و برومو کریپتین، به نظر می‌رسد، اثر یکدیگر را تا حدودی تعدیل می‌کنند.

واژه‌های کلیدی: اسید اسکوربیک، هسته اکومبیس، برومو کریپتین، اضطراب، پلاس میز

فهرست مطالب

عنوان.....صفحه

فصل اول: کلیات و مروری بر مطالعات گذشته

۱- مقدمه.....	۲
۱-۱- زیستشناسی اضطراب.....	۲
۱-۱-۱- تعریف اضطراب.....	۲
۱-۱-۲- انواع اضطراب.....	۲
۱-۱-۳- انواع اختلال اضطراب.....	۳
۱-۱-۴- مراکز عصبی در پاسخها یا اضطرابی.....	۳
۱-۱-۴-۱- آمیگدال.....	۳
۱-۱-۴-۲- هیپوتالاموس.....	۴
۱-۱-۴-۳- هسته لوکسرسرئولوس.....	۴
۱-۱-۴-۴- ماده خاکستری یا طرفکانالمغز.....	۵
۱-۱-۴-۵- هیپوکمپ.....	۶
۱-۱-۴-۶- قشر پیشیشانی.....	۶
۱-۱-۴-۷- شکنجسینگولا.....	۷
۱-۱-۴-۸- قشر اوریتو فرونتال.....	۷
۱-۱-۴-۹- هسته کومبنس.....	۸
۱-۱-۵- ارتباطات پسته هستهها کومبنس سایر نواحی مغز در گیر در اضطراب.....	۹
۱-۱-۶- نوروشیمی اضطراب.....	۱۰
۱-۱-۶-۱- نوروترانسمیترهای در گیر در اضطراب.....	۱۰
۱-۱-۶-۱-۱- سروتونین.....	۱۰
۱-۱-۶-۱-۲- نوراپینفرین.....	۱۰

- ۱۱-۱-۶-۱-۳- گابا..... ۱۱
- ۱۲-۱-۶-۱-۴- استیلکولین..... ۱۲
- ۱۲-۱-۶-۱-۵- گلو تامات..... ۱۲
- ۱۳-۱-۶-۱-۶- هیستامین..... ۱۳
- ۱۳-۱-۶-۲- ترکیبات مختلف در گیر در اضطراب..... ۱۳
- ۱۳-۱-۶-۲-۱- کورتیزول..... ۱۳
- ۱۴-۱-۶-۲-۲- گالانین..... ۱۴
- ۱۴-۱-۶-۲-۳- فاکتور ها کننده کورتیکو تروپین..... ۱۴
- ۱۵-۲- دو پامین..... ۱۵
- ۱۶-۱-۲- گیرنده های دو پامینی..... ۱۶
- ۱۷-۱-۲- سیستم دو پامین و اعمال رفتاری..... ۱۷
- ۱۸-۲-۳- دو پامین و ارتباط آن با اضطراب..... ۱۸
- ۱۹-۲-۴- گیرنده های دو پامین و اضطراب..... ۱۹
- ۲۰-۲-۵- دو پامین، اکومبسن و اضطراب..... ۲۰
- ۲۰-۲-۶- ارتباط سیستم دو پامین و ژیکاسایر نوروترانسمیترها..... ۲۰
- ۲۱-۳-۱- ارتباط نوروترانسمیترها داخل هسته کومبسن..... ۲۱
- ۲۳-۴-۱- اسید آسکوربیک..... ۲۳
- ۲۴-۱-۴-۱- منابع غذا یا اسید آسکوربیک..... ۲۴
- ۲۴-۲-۴-۱- نقش بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی اسید آسکوربیک..... ۲۴
- ۲۵-۳-۴-۱- انتقال و جذب اسید آسکوربیک..... ۲۵
- ۲۵-۳-۴-۱- ناقل اسید آسکوربیک..... ۲۵
- ۲۵-۳-۴-۱-۱- SVCT در مغز..... ۲۵
- ۲۶-۴-۴-۱- متابولیسم و دفاع اسید آسکوربیک..... ۲۶

- ۲۷ ۵-۴-۱- نقشاسید آسکوریک در سیستم عصیم کزی
- ۲۹ ۶-۴-۱- اسید آسکوریک و ارتباط آن با اضطراب
- ۳۰ ۷-۴-۱- استر ساکسید ایتو و ارتباط آن با اضطراب
- ۳۲ ۸-۴-۱- رابطه و پامینو اسید آسکوریک

فصل دوم: مواد و روش ها

- ۳۴ ۱-۲- مواد مورد استفاده
- ۳۴ ۲-۲- وسایل مورد استفاده
- ۳۵ ۳-۲- حیوانات مورد استفاده
- ۳۵ ۱-۳-۲- نحوه گروهبندی گروه های مورد مطالعه:
- ۳۷ ۴-۲- روش های انجام آزمایش
- ۳۷ ۱-۴-۲- روش جراحی و کانول گذاری و طرفه
- ۴۱ ۲-۴-۲- روش تزریق کزیداروها
- ۴۲ ۵-۲- داروها
- ۴۲ ۱-۵-۲- اسید آسکوریک
- ۴۲ ۲-۵-۲- برومو کریپتین
- ۴۲ ۶-۲- آزمایش رفتاری:
- ۴۴ ۷-۲- برشهای مغز یورنگا میزی
- ۴۶ ۵-۶-۲- روش تجزیه و تحلیل دادهها

فصل سوم: نتایج

- ۴۸ ۱-۳- اثر تزریق کز یا اسید آسکوریک بر اضطراب
- ۴۸ ۱-۱-۳- اثر تزریق کز یا اسید آسکوریک بر درصد مانسپریشده در بازوی باز
- ۴۹ ۱-۲-۳- اثر تزریق کز یا اسید آسکوریک بر درصد تعداد ورود به بازوی باز
- ۵۰ ۳-۱-۳- اثر تزریق کز یا اسید آسکوریک بر درصد مانسپریشده در بازوی بسته

۵۱	۳-۱-۴	اثر تزریق کزیبومو کریپتینبر در درصد تعداد ورود به بازوی بسته
۵۲	۳-۲	اثر تزریق کزیبومو کریپتینبر اضطراب
۵۲	۳-۲-۱	اثر تزریق کزیبومو کریپتینبر زمان سپری شده در بازوی باز
۵۳	۳-۲-۲	اثر تزریق کزیبومو کریپتینبر در درصد تعداد ورود به بازوی باز
۵۴	۳-۲-۳	اثر تزریق کزیبومو کریپتینبر در درصد زمان سپری شده در بازوی بسته
.....	۳-۲-۴	اثر تزریق کزیبومو کریپتینبر در درصد تعداد ورود به بازوی بسته
.....	۳-۳	اثر تزریق توآماسید اسکوریکو بر و مو کریپتیندر پوسته هستهها کو مبسبر اضطراب
.....	۳-۳-۱	اثر تداخل کزیبومو کریپتینبر در درصد زمان سپری شده در بازوی باز
.....	۳-۳-۲	اثر تداخل کزیبومو کریپتینبر در درصد تعداد ورود به بازوی باز
.....	۳-۳-۳	اثر تداخل کزیبومو کریپتینبر در درصد زمان سپری شده در بازوی بسته
.....	۳-۳-۴	اثر تداخل کزیبومو کریپتینبر در درصد تعداد ورود به بازوی بسته

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

۶۱	نتیجه گیری و بحث:
۷۱	پیشنهادات:

فصل پنجم:

.....	منابع
۷۲ منابع فارسی
۷۲ منابع انگلیسی
۸۴ Abstract

فهرست نمودارها

- نمودار ۳-۱- مقایسه اثر تزریق دوزهای متفاوت تاسید آسکوریک بر درصد مانسپریشده در بازوی باز ۴۸
- نمودار ۳-۲- مقایسه اثر تزریق دوزهای متفاوت تاسید آسکوریک بر درصد تعداد ورود به بازوی باز ۴۸
- نمودار ۳-۳- مقایسه اثر تزریق دوزهای متفاوت تاسید آسکوریک بر درصد مانسپریشده در بازوی بسته ۵۰
- نمودار ۳-۴- مقایسه اثر تزریق دوزهای متفاوت تاسید آسکوریک بر درصد تعداد ورود به بازوی بسته ۵۱
- نمودار ۳-۵- مقایسه اثر تزریق دوزهای متفاوت ترومو کریپتینبر در درصد مانسپریشده در بازوی باز ۵۲
- نمودار ۳-۶- مقایسه اثر تزریق دوزهای متفاوت ترومو کریپتینبر در درصد تعداد ورود به بازوی باز ۵۳
- نمودار ۳-۷- مقایسه اثر تزریق دوزهای متفاوت ترومو کریپتینبر در درصد مانسپریشده در بازوی بسته ۵۴
- نمودار ۳-۸- مقایسه اثر تزریق دوزهای متفاوت ترومو کریپتینبر در درصد تعداد ورود به بازوی بسته ۵۵
- نمودار ۳-۹- مقایسه اثر تزریق توأم اسید آسکوریک و ترومو کریپتینبر در درصد مانسپریشده در بازوی باز ۵۶
- نمودار ۳-۱۰- مقایسه اثر تزریق توأم اسید آسکوریک و ترومو کریپتینبر در درصد تعداد ورود به بازوی باز ۵۷
- نمودار ۳-۱۱- مقایسه اثر تزریق توأم اسید آسکوریک و ترومو کریپتینبر در درصد مانسپریشده در بازوی بسته ۵۸
- نمودار ۳-۱۲- مقایسه اثر تزریق توأم اسید آسکوریک و ترومو کریپتینبر در درصد تعداد ورود به بازوی بسته .. ۵۹

فهرست شکل ها و جدول ها

- شکل ۱-۳- سازماندهی مدارهای عصبی اضطراب..... ۹
- شکل ۱-۲- توزیع و خصوصیات گیرنده‌های دوپامینی..... ۱۷
- شکل ۱-۳- ارتباطات هسته اکومبنس با سایر نواحی مغزی..... ۲۱
- شکل ۱-۴- روابط بین نوروترانسمیترها در هسته اکومبنس..... ۲۳
- شکل ۱-۵- ساختار اسید آسکوربیک و دهیدرو اسید اسکوربیک..... ۲۴
- شکل ۱-۶- جذب و متابولیسم آسکوربات در سیستم عصبی مرکزی..... ۲۶
- جدول ۱-۱- خلاصه تأثیر سایر ترکیبات مختلف درگیر در اضطراب..... ۱۵
- جدول ۱-۲- خلاصه گروه‌های مورد آزمایش..... ۳۷

فصل اول

کلیات و مروری بر
مطالعات گذشته

۱- مقدمه

۱-۱- زیست‌شناسی اضطراب

۱-۱-۱- تعریف اضطراب

اصطلاح اضطراب از کلمه یونانی $\gamma\lambda\omega$ منشأ گرفته است که بعداً به اصطلاح لاتین *anxietas* تبدیل شد و در سال ۱۹۸۳ کندل اصطلاح *anxiety* را عنوان کرد [۷۲].

یکی از اختلالات روانی رایج در انسان اضطراب می‌باشد که عبارت است از یک احساس منتشر، ناخوشایند و مبهم هراس و دلواپسی با منشأ ناشناخته، که به فرد دست می‌دهد و شامل عدم اطمینان، درماندگی و برانگیختگی فیزیولوژیک است. اضطراب موجب می‌شود که فرد نسبت به آینده احساس خطر کند و حس کند که نیرویی درونی و ناخودآگاه مدام به او هشدار می‌دهد. وقوع مجدد موقعیت‌هایی که قبلاً استرس‌زا بوده‌اند یا طی آن‌ها به فرد آسیب رسیده است باعث اضطراب در افراد می‌شود.

همه انسان‌ها در زندگی خود دچار اضطراب می‌شوند، ولی اضطراب مزمن و شدید غیرعادی و مشکل‌ساز است. اضطراب همچنین تغییر فاکتورهای فیزیولوژیک (افزایش ضربان قلب و فشار خون، تعریق، تنگی قفسه سینه) و فاکتورهای رفتاری مثل افزایش فعالیت در محیط‌های آشنا، کاهش کاوش در محیط‌های ناآشنا، کاهش رفتار جنسی و اجتماعی، اجتناب از منبع خطر و کاهش تغذیه را نیز در بر می‌گیرد [۴]. از اضطراب به عنوان اختلال روانی قرن یاد می‌شود.

به طور متوسط ۵ تا ۸ درصد افراد دچار نوعی از اختلالات اضطرابی هستند، فقط در ایالات متحده بیش از ۶۵ میلیون نفر را درگیر کرده است. در بچه‌ها و نوجوانان نرخ اضطراب ۷-۲۵ درصد می‌باشد. تحقیقات و بررسی‌ها نشان می‌دهند که اضطراب در مردها، طبقات اقتصادی مرفه و جوانان کمتر است و در زنان، افراد کم‌درآمد و سالمندان بیشتر می‌باشد.

۱-۱-۲- انواع اضطراب

اضطراب به دو نوع کلی تقسیم می‌شود:

اضطراب طبیعی^۱: در این نوع از اضطراب موجود اضطراب را در لحظه خاصی از زمان تجربه می‌کند و یا با ادامه محرک اضطراب‌زا، میزان اضطراب بیشتر می‌شود.

^۱Normal anxiety

اضطراب پاتولوژیک^۱: این نوع اضطراب از نظر کمی و کیفی با اضطراب طبیعی تفاوت دارد و در طول زمان از لحظه‌ای به لحظه دیگر تغییر نمی‌کند و به عنوان چهره ثابت یک موجود شناخته می‌شود [۴].

۱-۱-۳- انواع اختلالات اضطراب

به طور کلی اختلالات اضطرابی شش نوع هستند که هر کس می‌تواند به یک یا چند نوع از آن دچار شود:

اختلال اضطراب فراگیر یا منتشر^۲ - اختلال هراس^۳ - ترس‌های ساده یا اختصاصی^۴ - اختلال اضطراب اجتماعی^۵ - اختلال وسواسی اجباری^۶ - اختلال تنش‌زای پس از رویداد^۷

۱-۱-۴- مراکز عصبی درگیر در پاسخ‌های اضطرابی

۱-۱-۴-۱- آمیگدال

ساختار اصلی درگیر در پاسخ‌های ترس و اضطراب در پستانداران آمیگدال است [۳]. آمیگدال در شناسایی سیگنال‌های خطر و همچنین در کنترل کردن پاسخ‌های واکنش رفتاری و اتونوم در برابر تهدید خارجی، دخالت دارد [۷۲]. آمیگدال هر دو پاسخ احساسی درونی و اکتسابی را وساطت می‌کند. تحریک الکتریکی آمیگدال موجب بروز رفتارهای شبه ترس در حیوانات و تغییرات فیزیولوژیک مرتبط با آن می‌گردد. همچنین بررسی آثار ضایعات آمیگدال در گونه‌های حیوانی مختلف نشان داده که این ضایعات به طور عمده موجب کاهش رفتارهای ترس می‌شوند [۴].

مطالعات انسانی و حیوانی نقش عمده آمیگدال را در اضطراب و ترس، تأیید می‌کنند. آمیگدال ارتباطات متقابل وسیعی با قشر، لیمبیک و دیگر ساختارهای درگیر در پاسخ‌های احساسی^۸، شناختی^۹، اتونوم^{۱۰} و اندوکراین در برابر استرس، دارد [۷۲]. بنابراین آمیگدال رشته‌های وابران به تعدادی از ساختارهای قشری و تحت قشری که در ترس و اضطراب درگیر هستند، می‌فرستد و

¹Pathological anxiety

²Generalized anxiety disorder

³Panic disorder

⁴Simple phobia

⁵Social phobia

⁶Compulsive-obsessive disorder

⁷Post-traumatic stress disorder

⁸Emotional

⁹Cognitive

¹⁰Autonomic

همچنین رشته‌های آوران از بسیاری سیستم‌های مغزی مرتبط با ترس دریافت می‌کند، در نتیجه این ناحیه نقش کلیدی در پردازش و تفسیر محرک‌های ترس دارد [۴۹].

۱-۱-۴-۲- هیپوتالاموس

هیپوتالاموس جایگاه مهمی برای هماهنگ کردن پاسخ‌های نورواندوکرینی و اتونومی در برابر تهدید یا اضطراب است (مثلاً از طریق فعال‌سازی محور HPA^۱ و سیستم سمپاتوآدرنال^۲ به وسیله رهایش پپتیدها و هورمون‌های رها کننده) [۱۱۲].

هیپوتالاموس نقش مهمی در تنظیم پاسخ استرس دارد، در واقع ممکن است بسیاری از تغییرات اتونوم و نورواندوکرین ناشی از استرس، ترس و اضطراب توسط پروجکشن‌هایی که هسته‌های هیپوتالاموسی از بسیاری نواحی لیمبیک و ساقه مغز دریافت می‌کنند، درک شود. مجموعه‌ای از آزمایشات انجام شده توسط Hess در سال ۱۹۲۰، که الکترودها را در ناحیه هیپوتالاموس گربه کاشته، دخالت هیپوتالاموس را در واکنش‌های احساسی نشان می‌دهد. تحریک الکتریکی این ناحیه منجر به واکنش موثر دفاعی^۳ می‌شود که مرتبط با افزایش ضربان قلب، آمادگی و تمایل برای حمله^۴، می‌باشد [۷۲].

مطالعات نشان داده که بلوک گیرنده‌های GABA در هیپوتالاموس خلفی موش‌های صحرایی الگویی از تحریک رفتاری و فیزیولوژیکی شامل افزایش ضربان قلب، تنفس و فشار خون را ایجاد می‌کند، و نیز موجب تحریک شدید حرکت و افزایش رفتار اجتناب می‌شود. بنابراین GABA داخلی در هیپوتالاموس خلفی به منظور تنظیم سطح اضطراب تجربی در موش‌های صحرایی عمل می‌کند [۷۲]. تصور شده زمانی که موجود با خطری فوری مواجه می‌شود، این ساختار واکنش‌های رفتاری ساده را کنترل می‌کند [۷۶].

۱-۱-۴-۳- هسته لوکوس سرئولوس

هسته لوکوس سرئولوس که عمدتاً حاوی نوراپی‌نفرین در پستانداران می‌باشد، ممکن است نقش مهمی در پردازش داده‌های مربوط به ترس داشته باشد. این هسته اطلاعات محیطی را از اعصاب حسی دریافت می‌کند و پیام‌هایی را نیز به نواحی مغزی درگیر در رفتارهای هراس^۵ و

^۱Hypothalamus-pituitary-adrenal axis

^۲Sympathoadrenal system

^۳Affective defence reaction

^۴ Attack

^۵ Panic

اضطراب (مانند هیپوتالاموس، آمیگدال، هیپوکمپ، هسته اکومبنس، قشر و نخاع) ارسال می کند. شواهد متعددی دال بر ارتباط عملکرد سیستم نورایی نفرین با رفتارهای ترس و اضطراب وجود دارد. تحریک الکتریکی این هسته موجب بروز رفتارهای ترس در میمون شده، و گربه‌های با تحرک آزاد وقتی در موقعیت‌های خطرناک و تهدید کننده قرار گرفتند، افزایش تحریک درونی در لوکس سرئولوس را نشان دادند. از طرف دیگر ضایعات دو طرفه لوکس سرئولوس در میمون‌ها موجب کاهش رفتارهای ترس گردید [۴].

همچنین مطالعات نشان داده که لوکس سرئولوس جز مهمی از سیستم‌های پاسخ و ابران است، که توسط استرس و محرک‌های بیزاری فعال می شود و در سازمان‌دهی دقیق واکنش هشدار^۱ بنیادی درگیر است [۱۱۲].

۱-۱-۴-۴- ماده خاکستری اطراف کانال مغز

ماده خاکستری اطراف کانال مغز (PAG)^۲ بخشی از ناحیه لیمبیک است. سازماندهی این ساختار به صورت ستونی است، در واقع مطالعات آناتومیکی چهار ستون را به نام پشتی جانبی، پشتی میانی، جانبی و شکمی جانبی را با ویژگی‌ها، ارتباطات و عملکردهای واضح نشان می دهد. مطالعات قبلی راجع به نقش PAG در ترس و اضطراب، نشان داده که تحریک PAG بی‌دردی عمیقی را در موش‌های صحرایی ایجاد می کند و ترس و هراس شدیدی را در ارتباط با تغییرات اتونوم در انسان-ها نشان می دهد. مطالعات نشان داده است که شبکه آمیگدال-PAG درگیر در اضطراب است و توسط محرک‌های ترسناک فعال می شود [۷۲].

Carobrez و Colleagues نشان دادند که PAG در وساطت کردن رفتار شبه ترس/اضطراب ناشی از ماز بعلاوه مرتفع (EPM)^۳ دخالت دارد، این رابطه بین اطلاعات رفتاری مشاهده شده در EPM، رفتار دفاعی شبه ترس و فعالیت PAG پشتی را نشان می دهد. بنابراین نشان داده شده است که بلوک کردن گیرنده PAG^۴NMDA پشتی موجب افزایش کاوش بازوهای باز می شود در نتیجه رفتار شبه اضطراب را کاهش می دهد [۷۲].

^۱Alarm reaction

^۲Periaqueductal gray

^۳Elevated plus maze

^۴N-methyl-D-aspartic acid

پاسخ‌های اتونوم ساده توسط لوکوس سرئولوس و PAG وساطت می‌شوند. تصور شده که PAG الگوهای پاسخی ویژه‌ای را بر اساس نوع محرک تهدید کننده از طریق مسیرهای آمیگدالوئید، تعدیل می‌کند [۱۱۲].

۱-۱-۴-۵- هیپوکمپ

از آنجایی که هیپوکمپ هسته نوروفیزیولوژی اضطراب Gray را در سال ۱۹۸۲ تشکیل می‌دهد، در نتیجه ادعا شده که نقش تشکیلات هیپوکمپ در فرایند اضطراب مهم است [۵۱]. هیپوکمپ نقش مهمی در پردازش حافظه، یادگیری و همچنین حالات اضطراب دارد، مطالعات حاکی از آن است که هیپوکمپ درگیر در وساطت کردن عمل اضطراب زدایی بنزودیازپین‌ها و آگونیست‌های گیرنده 5-HT_{1A} است. هیپوکمپ نقش کلیدی در حافظه دارد و در مورد آنالیز کردن مفهوم ترس آزمایش شده است. در واقع جنبه مهم پاسخ ترس هماهنگی تجربه قبلی شخص (حافظه) در ارزیابی شناختی محرک‌ها است مطالعات نشان داده است که ویژگی اضطراب احتمالاً مربوط به حجم هیپوکمپ هم در بیماران افسرده و هم در افراد نرمال است. بنابراین این نشان می‌دهد که افزایش حجم هیپوکمپ در افراد مضطرب می‌تواند افزایش استفاده از آن را منعکس کند. ارتباط مثبتی بین رفتار شبه اضطراب و حجم هیپوکمپ در موش‌های صحرایی با فنوتیپ‌های خیلی مضطرب (HAB)^۱ و ارتباط منفی در موش‌های صحرایی نرمال با رفتار اضطراب بالا، یافت شده است. نتایج نشان می‌دهد که رابطه بین حجم هیپوکمپ و اضطراب کاملاً پیچیده است [۷۲]. نقش هیپوکمپ به عنوان "سیستم مقایسه کننده"^۲ اشاره شده که می‌تواند تشخیص دهد که چه تهدیدی جدید یا آشنا است، که به ترتیب یا به پاسخ اتونوم شرطی شده یا به پردازش دسته بالاتر نیاز دارد. بنابراین جنبه‌های شناختی اضطراب معمولی به این تشکیلات نسبت داده شده است [۱۲۰].

۱-۱-۴-۶- قشر پیش پیشانی^۳

جزء آخر هر پاسخ استرس و اضطراب شامل آماده سازی برای پاسخ در برابر تهدید بالقوه است، که به هماهنگی بین نواحی مغزی درگیر در ارزیابی و تفسیر محرک تهدیدی احتمالی و نواحی مغزی درگیر در پاسخ نیاز دارد و به نظر می‌رسد که این نقش توسط قشر پیش پیشانی (PFC) انجام می‌شود برای مثال مطالعات نشان داده که قشر پیش پیشانی میانی (mPFC)^۴

^۱High anxiety behaviour

^۲Comparator system

^۳Prefrontal cortex

^۴Medial prefrontal cortex

درگیر در "یادگیری احساسی و تحریکی محرک‌ها"^۱ است. همچنین نواحی mPFC پاسخ‌دهی احساسی را از طریق مهار عملکرد آمیگدال در پاسخ به علائم ترسناک، تعدیل می‌کنند [۷۲]. بنابراین ناحیه ۲۵ که بخشی از mPFC است پروجکشن‌های مستقیمی به ساقه مغز می‌فرستد و درگیر در تنظیم پاسخ‌های محیطی مانند ضربان قلب، فشار خون و پاسخ کورتیزول در برابر استرس است. mPFC همچنین پروجکشن‌هایی به آمیگدال می‌فرستد که در سرکوب کردن پاسخ‌ها در برابر محرک‌های وابسته به اضطراب درگیر هستند، به تنظیم پاسخ‌های محیطی در برابر استرس کمک می‌کند [۴۶].

به نظر می‌رسد که PFC درگیر در اشکال پیچیده اضطراب مانند اضطراب اجتماعی باشد. در واقع تغییرات در فعال سازی این قشر در اثر اضطراب ناشی از جدا شدن مادر از فرزند در میمون-های رزوس و انسان و در بیماران با اختلالات اضطراب اجتماعی، دیده شده است [۷۲].

۱-۱-۴-۷- شکنج سینگولا^۲

شکنج سینگولا بخشی از PFC است و از آنجایی که درگیر در آنالیز فضایی است به خصوص با انزوطلبی مرتبط است. همچنین آسیب‌های ناحیه شکنج سینگولا مرتبط با افزایش سطوح پلاسمایی هورمون آدرنوکورتیکوتروپین و کورتیزول می‌باشد [۷۲]. برخی اطلاعات بر دخالت شکنج سینگولا در رفتارهای ترس و اضطراب دلالت دارند [۴].

۱-۱-۴-۸- قشر اوریتوفرون^۳

قشر اوریتوفرون^۳ درگیر در تعیین اهمیت وقایع حسی تولید کننده اضطراب می‌باشد و رفتارهای مهم برای بقاء و سرکوب پاسخ‌های ترس شرطی شده را از طریق برهمکنش‌های متقابل با آمیگدال انتخاب و انجام می‌دهد [۱۱۲]. این ناحیه ارتباطات متقابل زیادی با ساختارهای لیمبیک تحت قشری دارد [۴].

^۱ Learning the emotional and motivational value of stimuli

^۲ Cingulate Gyrus

^۳ Orbito frontal cortex

۱-۱-۴-۹- هسته اکومبنس Nucleus accumbens

هسته اکومبنس (NAC) یک ناحیه جلوی مغزی است که در بخش قدامی هیپوتالاموس واقع شده است، آنالیز آناتومیکی هسته اکومبنس نشان می دهد که سه ناحیه عمده در این هسته وجود دارد: هسته (مرکز)، پوسته و بخش منقاری.

NAC در چندین فرایند رفتاری مانند فعالیت حرکتی، انگیزش و پاداش و برخی عملکردهای شناختی، رفتار جنسی، استرس و تغذیه نقش دارد. مانند آمیگدال پوسته هسته اکومبنس^۱ (NACS) نیز در کنترل کردن پاسخهای استرس درگیر است و مانند هسته مرکزی آمیگدال و هسته خواب پایانه‌های خطی^۲ (BNST)، NACS نیز توسط استرس فعال می شود که ممکن است توسط فاکتور رها کننده کورتیکوتروپین^۳ (CRF) وساطت شود. تغییرات نوروشیمیایی در سیستم‌های اپیویدرژیک و کولینرژیک NACS رفتارهای شبه اضطراب یا افسردگی را تولید می کند و فعال شدن NACS به دلیل استرس همچنین منجر به حالات افسردگی می شود [۲۵]. مطالعات نشان داده که تحریک عمیق مغز در NACS نشانه‌های اضطراب و افسردگی را کاهش می دهد [۱۰۹].

مطالعات نشان داده است که استرس متوسط مزمن موجب کاهش گیرنده‌های D2 دوپامین در NAC می شود. همچنین استرس مزمن افزایش خروج دوپامین ناشی از کوکائین را از NACS، کاهش می دهد [۱۰۴]. مطالعه‌ای گزارش کرده که تجویز عوامل هیستامینرژیک در NAC بر رفتارهای شبه اضطراب و ترس اثر دارد [۸۵]. نتایج یک بررسی نشان داده که تزریق آگونیست GABA_A به ناحیه دمی NACS موجب رفتار دفاعی می شود [۶۶].

هرچند به طور کلی NACS به عنوان هسته مهم درگیر در واسطه‌گری اضطراب دیده نشده اما مدارک متعددی نشان می دهد که ممکن است NACS دخالت اندکی در رفتارهای مربوط به اضطراب داشته باشد. از طرفی مطالعات نوروشیمیایی و رفتاری نقش مهم NAC را در اضطراب تأیید می کند [۳۰].

مطالعات نشان داده که فعال سازی سیستم CRF در NACS اضطراب را القاء می کند. این یافته-ها مشابه مدارکی است که نشان می دهد فعال سازی سیستم CRF در آمیگدال رفتارهای شبه اضطراب را تولید می کند و یا مرتبط با آنها است. بنابراین می توان نتیجه گرفت که سیستم CRFNACS در وساطت کردن اضطراب نقش دارد [۲۵].

^۱Nucleus accumbens shell

^۲Bed nucleus of the stria terminalis

^۳Coricotropin-releasing factor