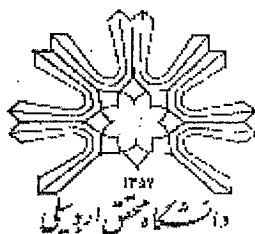


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده علوم

گروه زیست شناسی

### عنوان پایان نامه:

بررسی برهم کنش کوله سیستو کینین و گابا در ناحیه هیپوکامپ شکمی رت ها در تست

Pluse-Maze روی رفتار های مرتبط با اضطراب

۱۳۸۸ / ۲ / ۱۵

### استادان راهنما:

دکتر لطفعلی معصومی

دکتر اکبر حاجی زاده مقدم

### استاد مشاور:

دکتر صابر زهری

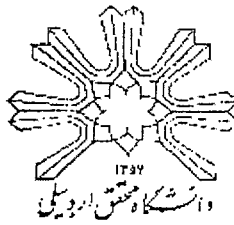
### دانشجو:

ربابه السادات حسینی تالارپشتی

دانشگاه محقق اردبیلی

بهمن ۱۳۸۷

۱۱۲۱۳۹



## عنوان پایان نامه:

بررسی برهم کنش کوله سیستو کینین و گابا در ناحیه هیپوکامپ شکمی رت ها در تست Pluse-Maze روی رفتار های مرتبط با اضطراب

توسط:

ربابه السادات حسینی تالارپشتی

پایان نامه برای اخذ درجه کارشناسی ارشد

در رشته علوم جانوری

از دانشگاه محقق اردبیلی

اردبیل- ایران

۱۳۸۸ / ۲ / ۵

عالی

ارزیابی و تصویب شده توسط کمیته پایان نامه با درجه

دکتر لطفعلی معصومی استاد راهنما اول و رئیس کمیته

دکتر اکبر حاجی زاده مقدم استاد راهنما دوم

دکتر اسدالله اسدی داور داخلی

دکتر حمیرا حاتمی داور خارجی

دکتر صابر زهری استاد مشاور

تقدیم به پدر و مادر عزیزم

به پاس تعبیر عظیم و انسانی شان از کلمه ایثار

به پاس عاطفه سرشار و گرمای امیدبخش وجودشان که در این سردترین

روزگاران بهترین پشتیبان من است

و به پاس قلب های بزرگشان که فریاد رس است و سرگردانی و ترس در

پناهمان به شجاعت می گراید

و به پاس محبت های بی دریغشان که هرگز فروکش نمی کند

## سپاس گذاری

لازم می دانم از زحمات خانواده گرامی ام و بویژه خواهر و برادر عزیزم و کلیه کسانی که در دوران تحصیل همواره مشوق و پشتیبان اینجانب بوده اند کمال تشکر را بنمایم.

همچنین از زحمات اساتید محترم جناب آقای دکتر معصومی و دکتر زهری و به خصوص استاد ارجمندم جناب آقای دکتر حاجی زاده که با راهنمایی های صبورانه خود راهگشای اینجانب بوده اند کمال تشکر و سپاسگزاری را دارم. از جناب آقای دکتر اسدی و سرکار خانم دکتر حاتمی که زحمت داوری این پایان نامه را تقبل نمودند نیز متشکرم.

نام خانوادگی دانشجو: حسینی تالارپشتی		نام: ربابه السادات
عنوان پایان نامه: بررسی بر هم کنش کوله سیستو کینین و گابا در ناحیه هیپوکامپ شکمی رت ها در تست Pluse-Maze روی رفتار های مرتبط با اضطراب		
اساتید راهنما: دکتر لطفعلی معصومی - دکتر اکبر حاجی زاده مقدم استاد مشاور: دکتر صابر زهری		
مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد	رشته: زیست شناسی	گرایش: علوم جانوری
دانشگاه: محقق اردبیلی	دانشکده: علوم	
تاریخ فارغ تحصیلی ۸۷/۱۱/۳	تعداد صفحه: ۸۹	
کلید واژه: کوله سیستو کینین، گابا، اضطراب، هیپوکامپ شکمی، رت		
چکیده:		
<p>در این مطالعه، اثرات کوله سیستو کینین و سیستم گابائریژیک و نیز تداخل این دو سیستم در ناحیه هیپوکامپ شکمی رت ها در مدل رفتاری اضطراب (Elevated plus-maze) ارزیابی گردید. تزریق دوطرفه دوزهای مختلف CCK<sub>8s</sub> (0.01, 0.05 and 0.1 μg/rat) در ناحیه هیپوکامپ شکمی، درصد زمان ورود به بازوی باز (%OAT) و دفعات ورود به بازوی باز (%OAE) را کاهش داد که نشان دهنده افزایش رفتار های شبه اضطرابی است. تزریق آنتاگونیست اختصاصی گیرنده CCK<sub>2</sub> LY225910، با دوزهای (0.01, 0.1 and 0.5 μg/rat) به ناحیه مذکور اثر معنی داری روی فاکتور های مرتبط با اضطراب نشان نداده است. تزریق دوزهای مختلف (0.001, 0.005 and 0.01 μg/rat) از داروی موسیمول آگونیست اختصاصی گیرنده GABA<sub>A</sub> باعث افزایش فاکتورهای %OAT و %OAE که نشانگر کاهش اضطراب است، گردید، در حالی که تزریق دوزهای مختلف بیکوکولین آنتاگونیست اختصاصی گیرنده های GABA<sub>A</sub> (0.1, 0.2 and 0.5 μg/rat)، باعث کاهش فاکتورهای %OAT و %OAE شد که نشان دهنده افزایش اضطراب است. در ادامه تجویز هم زمان دوزی اثر 0.2 μg/rat بیکوکولین رفتار های اضطراب زایی CCK<sub>8s</sub> را در دوز های 0.01, 0.1 μg/rat، بر گرداند. از طرف دیگر، تجویز هم زمان دوز 0.5 μg/rat LY225910 به همراه موسیمول رفتار های اضطراب زدایی موسیمول را در دوز 0.001 μg/rat افزایش می دهد. نتایج این مطالعه پیشنهاد می کند که، نه تنها کوله سیستو کینین و سیستم گابائریژیک رفتار های شبه اضطرابی را در ناحیه هیپوکامپ شکمی رت تعدیل می کنند، بلکه ممکن است اثرات متضادی نیز در این ناحیه مغزی داشته باشند.</p>		

## فهرست مطالب

صفحه

عنوان

۱	فصل اول: مقدمه و مرور مطالعات انجام شده
۲	۱۰۱ بیان مسأله
۳	۲۰۱ اهداف پژوهش
۳	۱۰۲۰۱ فرضیات
۴	۳۰۱ اضطراب
۴	۴۰۱ علائم اضطراب
۵	۵۰۱ طبقه بندی اختلالات اضطرابی
۵	۱۰۵۰۱ اختلال هراس
۵	۲۰۵۰۱ اضطراب عمومی
۶	۳۰۵۰۱ ترس مرضی
۶	۴۰۵۰۱ اختلال وسواس - اجبار
۶	۵۰۵۰۱ اختلال استرس پس از سانحه
۷	۶۰۱ درمان اختلالات اضطرابی
۷	۷۰۱ آناتومی اضطراب
۷	۱۰۷۰۱ سیستم لیمبیک
۸	۲۰۷۰۱ هیپوتالاموس
۸	۳۰۷۰۱ کمپلکس آمیگدال
۸	۴۰۷۰۱ تشکیلات هیپوکامپ
۹	۵۰۷۰۱ سپتوم (Septum)
۹	۶۰۷۰۱ ماده خاکستری دور شیار سیلویوس (periacqueductal grey)
۱۰	۷۰۷۰۱ قشر پیشانی (prefrontal cortex)
۱۰	۸۰۱ میانجی های عصبی موثر بر اضطراب
۱۰	۹۰۱ سیستم گابا بزرگ
۱۱	۱۰۰۱ انواع گیرنده های گابا
۱۲	۱۰۱۰۱ گیرنده ی $GABA_A$

۱۲	.....GABA <sub>B</sub> گیرنده ی	۲۰۱۰۱
۱۳	.....GABA <sub>C</sub> گیرنده ی	۳۰۱۰۱
۱۳	.....GABA <sub>A</sub> های گیرنده های	تنظیم عملکرد های
۱۴	.....جایگاههای تحریک کننده بنزودیازپین ها	۱۰۱۱۰۱
۱۵	.....جایگاههای تنظیم کننده های غیر بنزودیازپینی	۲۰۱۱۰۱
۱۵	.....باریتورات	۳۰۱۱۰۱
۱۵	.....نورواستروئید ها	۴۰۱۱۰۱
۱۵	.....اتانول	۵۰۱۱۰۱
۱۶	.....عملکرد گا با در رفتار های مرتبط با اضطراب	۱۲۰۱
۱۶	.....GABA <sub>A</sub> های گیرنده های	۱۰۱۲۰۱
۱۸	.....GABA <sub>B</sub> ی گیرنده ی	۲۰۱۲۰۱
۱۸	.....دوپامین	۱۳۰۱
۱۹	.....هیستامین	۱۴۰۱
۲۰	.....سروتونین	۱۵۰۱
۲۲	.....نورآدرنالین	۱۶۰۱
۲۲	.....استیل کولین	۱۷۰۱
۲۳	.....کوله سیستوکینین	۱۸۰۱
۲۳	.....غلظت نوروپپتید کوله سیستو کینین در سیستم عصبی مرکزی	۱۹۰۱
۲۴	.....گیرنده های کوله سیستوکینین	۲۰۰۱
۲۵	.....عملکرد گیرنده های کوله سیستوکینین	۲۱۰۱
۲۶	.....توزیع انواع گیرنده ی cck	۲۲۰۱
۲۶	.....اعمال نوروپپتید کوله سیستوکینین	۲۳۰۱
۲۷	.....مدل های تجربی سنجش اضطراب	۲۴۰۱
۲۸	.....مدل های سنجش رفتارهای غیرشرطی	۱۰۲۴۰۱
۲۹	.....مدل های سنجش رفتارهای شرطی	۲۰۲۴۰۱
۳۱	.....فصل دوم: مواد و روش ها	
۳۲	.....مقدمه	۱۰۲
۳۲	.....وسایل و مواد مورد نیاز	۲۰۲
۳۳	.....حیوانات مورد آزمایش	۳۰۲
۳۳	.....گروه های آزمایشی	۴۰۲



۳۵	.....	۵۰۲ کانول گذاری
۴۱	.....	۶۰۲ داروها
۴۳	.....	۷۰۲ تست رفتاری
۴۵	.....	۸۰۲ متغیرهای آماری
۴۶	.....	۹۰۲ آنالیز آماری
۴۶	.....	۱۰۰۲ برش مغزی
۴۷	.....	<b>فصل سوم: نتایج</b>
۴۸	.....	۱۰۳ نتایج
۴۸	.....	۲۰۳ بررسی اثر تزریق LY225910 در هیپوکامپ شکمی بر روی رفتار اضطرابی موشهای صحرایی
۴۸	.....	۳۰۳ بررسی اثر تزریق CCK <sub>8s</sub> در هیپوکامپ شکمی بر روی رفتارهای اضطرابی موشهای صحرایی
۴۸	.....	۴۰۳ بررسی اثر تزریق بیکوکولین در هیپوکامپ شکمی بر روی رفتارهای اضطرابی موشهای صحرایی
۴۹	.....	۵۰۳ بررسی اثر تزریق موسیمول در هیپوکامپ شکمی بر روی رفتارهای اضطرابی موشهای صحرایی
۴۹	.....	۶۰۳ بررسی اثر تزریق CCK <sub>8s</sub> به تنهایی یا به همراه بیکوکولین
۵۰	.....	۷۰۳ بررسی اثر تزریق موسیمول به تنهایی یا به همراه LY225910
۶۹	.....	<b>فصل چهارم: بحث و تفسیر</b>
۷۰	.....	۱۰۴ بحث و نتیجه گیری
۷۸	.....	۲۰۴ پیشنهادات
۷۹	.....	۳۰۴ منابع

## فهرست شکل ها

صفحه

عنوان تصویر

- شکل ۱-۱: شماتیکی از ساختار گیرنده گابا<sub>A</sub> و ترکیباتی که به آن متصل می گردند..... ۱۱
- شکل ۲-۱: نمایی از جایگاههای اثر ترکیباتی که با گیرنده سروتونین در یک مدل اضطرابی باند می شوند ..... ۲۱
- شکل ۱-۲: ساختمان دستگاه استریوتاکس ..... ۳۶
- شکل ۲-۲: نحوه قرار گیری سر موش در دستگاه استریوتاکس..... ۳۷
- شکل ۳-۲: تراشیدن موی سر موش و شکافتن پوست روی جمجمه..... ۳۸
- شکل ۴-۲: مشخص کردن مختصات هسته هیپوکامپ شکمی ..... ۳۹
- شکل ۵-۲: قرار دادن کانال درون مغز موش و ریختن سیمان..... ۴۰
- شکل ۶-۲: تزریق دارو با استفاده از سرنگ هامیلتون در درون کانال ..... ۴۲
- شکل ۷-۲: نحوه تست موش در دستگاه EPM ..... ۴۴
- نمودار ۱-۳: اثر تزریق LY225910 بر روی OAT% ..... ۵۱
- نمودار ۲-۳: اثر تزریق LY225910 بر روی OAE% ..... ۵۲
- نمودار ۳-۳: اثر تزریق LY225910 بر روی Loco ..... ۵۳
- نمودار ۴-۳: اثر تزریق CCK<sub>8S</sub> بر روی OAT% ..... ۵۴
- نمودار ۵-۳: اثر تزریق CCK<sub>8S</sub> بر روی OAE% ..... ۵۵
- نمودار ۶-۳: اثر تزریق CCK<sub>8S</sub> بر روی Loco ..... ۵۶
- نمودار ۷-۳: اثر تزریق بیکوکولین بر روی OAT% ..... ۵۷
- نمودار ۸-۳: اثر تزریق بیکوکولین بر روی OAE% ..... ۵۸
- نمودار ۹-۳: اثر تزریق بیکوکولین بر روی Loco ..... ۵۹
- نمودار ۱۰-۳: اثر تزریق موسیمول بر روی OAT% ..... ۶۰
- نمودار ۱۱-۳: اثر تزریق موسیمول بر روی OAE% ..... ۶۱
- نمودار ۱۲-۳: اثر تزریق موسیمول بر روی Loco ..... ۶۲
- نمودار ۱۳-۳: اثر تزریق CCK<sub>8S</sub> به تنهایی یا به همراه بیکوکولین بر روی OAT% ..... ۶۳
- نمودار ۱۴-۳: اثر تزریق CCK<sub>8S</sub> به تنهایی یا به همراه بیکوکولین بر روی OAE% ..... ۶۴
- نمودار ۱۵-۳: اثر تزریق CCK<sub>8S</sub> به تنهایی یا به همراه بیکوکولین بر روی Loco ..... ۶۵
- نمودار ۱۶-۳: اثر تزریق موسیمول به تنهایی یا به همراه LY225910 بر روی OAT% ..... ۶۶
- نمودار ۱۷-۳: اثر تزریق موسیمول به تنهایی یا به همراه LY225910 بر روی OAE% ..... ۶۷
- نمودار ۱۸-۳: اثر تزریق موسیمول به تنهایی یا به همراه LY225910 بر روی Loco ..... ۶۸

## فهرست جدول‌ها

صفحه

عنوان جدول

جدول ۱-۲: متغیرهای آماری ..... ۴۶

## فصل اول

مقدمه و مرور مطالعات انجام شده

## بیان مسأله:

اضطراب یک مکانیسم هیجانی سازشی مهم و حیاتی برای بقای ارگانیسم می باشد که موجود را برای مقابله با خطر و یا تهدید آماده می کند. از آن جائیکه اضطراب یک هیجان ناگوار می باشد، اگر برای مدت طولانی ادامه داشته باشد، آسیب های اجتماعی و اقتصادی فراوانی ایجاد می کند. به همین دلیل از دیرباز اضطراب یکی از مباحث مهم روانشناختی و پزشکی بوده و همواره برای کنترل اضطراب راه حل ها و همچنین داروهای مختلفی با مکانیسمهای اثر متفاوت ارائه شده است. بررسی دقیق تر مکانیسمهای دخیل در این بیماری ما را به سمت یافتن داروهای جدیدتر و درمان موثرتر آن هدایت می کند (Chen et al., 2006).

کوله سیستو کینین، فراوان ترین و مهمترین نوروپپتید مغزی می باشد که با غلظت فراوان در هیپوکامپ یافت می شود (Fink et al., 1998). در مطالعات گوناگونی اثرات تزریق مرکزی CCK بررسی شده است. به طوری که، تزریق CCK در بسیاری از گزارشات، باعث بروز اضطراب در حیوانات و انسان شده است. علاوه بر این گزارش شده است که آنتاگونیستهای CCK<sub>2</sub> در عین عدم داشتن خواب آلودگی و وابستگی و سندرم محرومیت در طی مصرف مزمن، ضد اضطرابهای موثری می باشند. اگرچه بعضی از مطالعات این اثرات را رد کرده اند (Rotzinger and Vaccarino, 2003). لذا بررسی بیشتر اثر CCK و تزریق آن به هیپوکامپ شکمی که تاکنون چنین کاری در مدل اضطرابی انجام نشده است؛ با توجه به اینکه هیپوکامپ نقش مهمی در تعدیل ترس و اضطراب دارد، دلیلی بر انجام این کار است (Raud et al., 2005). از طرفی با توجه به نقش بارز سیستم گابائریک در تعدیل اضطراب، بررسی تداخل این سیستم با CCK حائز اهمیت می باشد (Enjin and Treit, 2007).

با توجه به اینکه، امروزه اعتقاد بر این است که اثرات CCK تا حد زیادی وابسته به سایر نوروترانسمیترها است (Bradwejn and De montigny, 1984). لذا تلاش در فهم تداخل CCK با سیستم گابائریک ما را به درک بیشتر مکانیسم اثر این ترکیبات در تعدیل اضطراب رهنمون می سازد.

## اهداف پژوهش:

### اهداف:

هدف این مطالعه، بررسی اثر تزریق داروهای کوله‌سیستوکینینی در ناحیه هیپوکامپ شکمی بر اضطراب و ارزیابی تداخل آن با سیستم گابا‌ترژیک در این ناحیه از مغز در موش‌های صحرایی نر است.

### فرضیات:

- ✓ آنتاگونیستهای CCK دارای اثر ضد اضطراب می‌باشند.
- ✓ آگونیست‌های CCK دارای اثر اضطراب‌زا می‌باشند.
- ✓ آگونیستهای GABA<sub>A</sub> دارای اثر ضد اضطراب می‌باشند.
- ✓ آنتاگونیستهای GABA<sub>A</sub> بدون اثر و یا اضطراب‌زا می‌باشند.

## اضطراب:

ترس یا اضطراب، پاسخ طبیعی یک موجود به یک عامل تهدیدکننده واقعی یا احتمالی است که می‌تواند هموستاز موجود را دچار اختلال نماید. تهدیدها ممکن است حاد و مستقیم یا غیر مستقیم باشند. مانند از دست دادن بستگان و یا شامل موارد مربوط به احساس امنیت باشد. اضطراب می‌تواند از یک سطح طبیعی و یا از شدتی پاتولوژیک برخوردار باشد، اضطراب در سطح طبیعی، سازش پذیر است و توانایی فرد را هنگام مقابله با یک مشکل و خطر بالقوه افزایش می‌دهد و این امری تکاملی محسوب می‌شود. اضطراب شدید، غیر قابل سازش است. این اضطراب، فاقد منشأ واقعی است و از شدت زیادی برخوردار است (Gale and Oakley-Brown, 2000).

اضطراب از شایع‌ترین اختلالات روانی محسوب می‌شود و با بهبود اوضاع اقتصادی اجتماعی کاهش می‌یابد. اضطراب ممکن است اولیه یا ثانوی باشد که متعاقب بیماری‌های جسمی یا روانی دیگر از جمله افسردگی به وجود می‌آید. (Clement and Chapoutier, 1998).

## علائم اضطراب:

اضطراب با یک سری تغییرات فیزیکی و فیزیولوژیکی در بدن همراه می‌باشد. که از این تغییرات تحت عنوان علائم اضطراب یاد می‌شود. علائم اضطراب به دو شکل می‌باشند که عبارتند از:

### الف- علائم جسمی:

تنش، لرز، سرا سیمگی، دردهای عضلانی، خستگی پذیری، کشش در عضلات صورت، بیقراری و زود هراسان شدن، فعالیت شدید اتونومیک، تعریق، تپش قلب، دستهای سرد و مرطوب، خشکی دهان، سرگیجه، احساس سبکی در سر، ناراحتی معده، احساس توده در گلو، رنگ پریدگی صورت، تند نبض و تنفس سریعتر از معمول در زمان استراحت.

## ب-علائم شناختی :

انتظارات نگران کننده، ترس، تکرار شدن مطالب در ذهن و پیش بینی بدبختی برای خود و دیگران، دقت و تمرکز بیش از حد که ممکن است به حواس پرتی منجر شود، اشکال در تمرکز، بیخوابی، احساس در لبه بودن، تحریک پذیری و بی حوصلگی (Coryell and Winokur, 1991).

## طبقه بندی اختلالات اضطرابی :

از نظر روانپزشکی اختلالات اضطرابی شامل موارد زیر می باشد :

- الف) اختلال هراس<sup>۱</sup>      ب) اضطراب عمومی<sup>۲</sup>      ج) ترس مرضی<sup>۳</sup>  
د) اختلال وسواس - اجبار<sup>۴</sup>      ه) اختلال استرس پس از سانحه<sup>۵</sup>

## الف) اختلال هراس:

هراس به حملات کوتاه مدت و غیر منتظره گفته می شود که به صورت تکرار شونده ایجاد می گردد. این حملات ممکن است از چند ثانیه تا چند روز نوسان کند. در این بیماران، بروز حملات هراس، متعاقب تزریق لاکتات سدیم و یا استنشاق CO<sub>2</sub>، ایجاد می گردد. وجود زمینه ی ژنتیکی در بروز این بیماری موثر می باشد. (Clement and Chapouthier, 1998).

## ب) اضطراب عمومی:

به نگرانی های غیر واقعی و شدید که بیش از ۶ ماه ادامه داشته باشند، گفته می شود. مرطوب بودن دست، پرکاری سیستم اتونوم، نگرانی نسبت به آینده، مراقبت شدید از خود، حساس در تنگنا بودن و اشکال در تمرکز، در این بیماری دیده می شود. مطالعات نشان می دهد که در این بیماری فعالیت قشر مغز افزایش یافته و از فعالیت هسته های قاعده ای کاسته می شود

(Clement and Chapouthier, 1998; Mahe and Balogh, 2000; Gale and Oakley-Brown, 2000)

1. panic

2. Generalized A

3. Phobia

4. Obsessive - Compulsive

5. Posttraumatic Stress



### ج) ترس مرضی:

ترس مرضی شامل: ترس از فضای باز<sup>۱</sup>، ترس ویژه<sup>۲</sup> و ترس از اجتماع<sup>۳</sup> است. در آگروفوبی، افراد قبل از وارد شدن به مکان های نا آشنا هراس دارند؛ مثلاً از رفتن به فضای باز، مسافرت و حضور در جمعیت، امتناع می ورزند. این افراد از ترک محیط منزل دچار ترس شدید می باشند. ترس ویژه، شایع ترین نوع ترس است که بیشتر در خانم ها وجود دارد که یک نوع ترس غیر منطقی است که طی آن فرد از مواجهه با اشیاء، فعالیت ها و موقعیت های خاص همچون ترس از حیوانات، تزریق، پرواز، دیدن خون، طوفان و مرگ اجتناب می کند. در ترس از اجتماعات، افراد از حضور در جمع گریزانند و در مواجهه شدن با دیگران احساس شرمساری می کنند (Stein et al., 2002).

### د) اختلال وسواس - اجبار:

عبارت است از افکار یا اعمال غیر ارادی، تکراری و غیر منطقی که فرد بر خلاف میل خود آن را تکرار می کند. در واقع در این اختلال، افکار مزاحم، منشاء اضطراب و اجبار هستند. تردید به همراه ترس موجب می شود که بیمار پیوسته فکر و یا عملی را تکرار کند. این بیماری می تواند به صورت وسواس فکری، وسواس عملی، و یا وسواس فکری عملی توأم با هم باشد. به نظر می رسد، این بیماری نشانه بروز اختلال در هسته های قاعده ای مغز باشد، زیرا در برخی از بیماریهای مربوط به هسته های قاعده ای، اختلال وسواس هم وجود دارد (Stein et al., 2002).

### ه) اختلال استرس پس از سانحه:

این اختلال قبلاً "سندرم موج انفجار" نامیده می شد؛ که همراه با یک استرس شدید هیجانی، که شدت آن می تواند برای هر کسی آسیب رسان باشد، از قبیل جنگ، بلا، سوانح طبیعی، زلزله، مرگ عزیزان و واقع شدن در تصادفات شدید، آغاز می گردد؛ اما اضطراب پس از وقوع حادثه، تا مدت ها همچنان باقی می ماند. به نظر می رسد که، محرک های استرس زا، سیستم نورآدرنژیک را فعال می کنند، تا فرآیند های مختلف حافظه را واسطه گری نمایند (Berigan, 2002).

<sup>1</sup>. Agrophobia

<sup>2</sup>. Specific

<sup>3</sup>- Social phobia

## 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، آگونیست‌های 5-HT<sub>1A</sub>، 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).

## آناطومی اضطراب:

در پاسخ به ترس و اضطراب و تعدیل رفتارهای مرتبط با آنها، تقریباً همه سیستم‌های مهم بدن از قبیل سیستم حرکتی، حسی، اندوکراین، سیستم ایمنی، سیستم قلبی-عروقی و بویژه سیستم عصبی درگیر می‌باشند (Rainville P, 2002).

ساختارهای عصبی متعددی در بیان و کنترل اضطراب و رفتارهای مربوط به آن دخیل می‌باشند. تصویربرداری‌ها نشان می‌دهند که، چندین منطقه مغزی از جمله سیستم لیمبیک و پارالیمبیک در ایجاد و تنظیم اضطراب درگیر هستند. سیستم لیمبیک با توجه به ارتباطات وسیعی که با سایر مناطق مغزی بویژه قشر مغز دارد، به عنوان مرکز رفتارهای هیجانی محسوب می‌شود که تمامی ساختارهای مغزی را در بروز و تعدیل اضطراب و به طور کلی مکانیسم‌های هیجانی درگیر می‌سازد (File and Seth, 2003).

## سیستم لیمبیک:

واژه "لیمبیک" به معنی کناره است، که اولین بار برای توصیف ساختمان‌های کناره‌ای اطراف نواحی قاعده‌ای مخ بکار می‌رفت. اما همزمان با افزایش اطلاعات در حدود عملکرد دستگاه لیمبیک، معنای واژه‌ای "سیستم لیمبیک" به کل مدارهای نورونی کنترل‌کننده‌ی رفتارهای هیجانی و محرک‌های انگیزشی توسط Papez (1937) تعمیم یافت. لیمبیک مهم‌ترین ساختار مغزی مرتبط با رفتار هیجانی در پستانداران معرفی شده است که مهم‌ترین بخشهای آن شامل: آمیگدال، هیپوتالاموس، هیپوکامپ، سپتوم و ناحیه خاکستری دور قنات سیلویوس (PAG) و قشر پیشانی می‌باشد (Millan J, 2003).

## هیپوتالاموس (Hypothalamus) :

هیپوتالاموس در مرکز سیستم لیمبیک واقع شده است که سایر بخش های زیر قشری لیمبیک در اطراف آن قرار دارند. هیپوتالاموس با وجود اندازه ی بسیار کوچکش، با تمام سطوح سیستم لیمبیک ارتباط دوطرفه دارد. هیپوتالاموس یکی از مسیرهای خروجی کنترل کننده در سیستم لیمبیک می باشد تحریک هیپوتالاموس اغلب موجب اثرات عمیقی بر رفتار هیجانی حیوانات یا انسان می شود. تحریک هیپوتالاموس در بروز خشم، ترس و واکنش های تنبیهی، نقش دارد (Guyton and hall, 2000).

## کمپلکس آمیگدال (Amygdala complex):

در طی سالهای اخیر، مطالعات زیادی روی عملکرد آمیگدال بر اضطراب متمرکز شده اند. آمیگدال ارتباطات دو طرفه وسیعی با قشر مغز، سیستم لیمبیک و دیگر ساختار های دخیل در فرایند شناخت و پاسخ های اندوکرینی و اتونومیکی به استرس در حیوانات، دارد (Carrasco and Vandekar, 2003). بررسی های آزمایشگاهی نشان داده اند که آمیگدال یک نقش حیاتی در ترس شرطی و اضطراب ایفا می کند، به طوری که با تحریک آمیگدال، یک سری رفتارهای مربوط به ترس طبیعی و یا شرطی ایجاد می گردد. به علاوه تخریب آمیگدال نیز ترس شرطی و همچنین اثرات اضطراب زدایی را در چندین تست رفتاری از جمله VCT<sup>1</sup> نشان می دهد (Davis M., 1992; Arushonyan and Chernysheva, 1996).

## تشکیلات هیپوکامپ (Hippocampal formation) :

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 CA<sub>1</sub> و CA<sub>2</sub> و CA<sub>3</sub> تشکیل شده اند که به ترتیب بخش های پشتی و میانی و شکمی نام دارند. این تشکیلات یک نقش مهم در نورویولوژیکی اضطراب ایفا می کنند. به طوری که در مدل Papez هیپوکامپ مرکز

تعدیل اطلاعات هیجانی معرفی شده است که محل فید بک اطلاعات از ساختار های قشری و زیر قشری می باشد. در سیستم لیمبیک، هیپوکامپ با مراکز هیجانی زیادی در مغز، در ارتباط می باشد و سلول های هرمی اش مانند صفحه کلید عمل می کنند (Enjin and Treit, 2007) از مدتها پیش نقش مهم هیپوکامپ

<sup>1</sup>.Vogel Conflict Test

در حافظه و یادگیری بیان شده است. علاوه بر این، این ساختار در تنظیم رفتارهای مربوط به اضطراب، نیز نقش دارد. به طوری که تخریب الکتریکی و شیمیایی آن، رفتارهای شبه اضطرابی را در تست EPM<sup>1</sup> و تست تقابل اجتماعی نشان داده است. بررسی های دقیق تر نشان داده است که بخش پشتی هیپوکامپ (Dorsal hippocampus)، بیشتر در عملکردهای مربوط به حافظه دخیل می باشد در حالیکه بخش شکمی (Ventral hippocampus)، در تنظیم رفتارهای دفاعی مربوط به اضطراب نقش دارد که این اثر در تست EPM و Light/Dark و Cat-odor exposure test و تست تقابل اجتماعی نشان داده شده است (Bertoglio et al., 2006).

#### ه) سیتوم (Septum):

مطالعات متعدد نشان می دهد که سیتوم و آمیگدال در تنظیم ترس و اضطراب نقش دارند. هسته های میانی و جانبی سیتوم از نظر ارتباطات سلولی و نوروشیمیایی با هم اختلاف دارند و تخریب هر یک از آنها اثرات رفتاری مختلفی خواهد داشت. نتایج تستهای سنجش اضطراب در ضایعات سیتوم متفاوت بوده است. برای مثال تخریب سیتوم جانبی و یا میانی در مدل ماز بعلاوه ای شکل اثر ضد اضطرابی دارد ولی با تستهای Conflict اثر اضطرابزا نشان داد (Millan J., 2003).

#### و) ماده خاکستری دور شیار سیلویوس (periacqueductal grey):

مطالعات نشان می دهد که بخش خلفی ماده خاکستری دور قنات سیلویوس، در بروز رفتار و واکنش های دفاعی نقش دارد و تحریک الکتریکی این ساختار موجب پاسخ گریز همراه با پریدن، دویدن جیغ زدن و تغییرات سیستم قلبی - عروقی می شود. تزریق آمینو اسیدهای تحریکی مانند گلوتامات به این ناحیه واکنش گریز ایجاد می کند و برعکس، تزریق آنتاگونیست های گیرنده های گلوتاماتی مانند AP-7 ایجاد اثر ضد اضطرابی در آزمون ماز صلیبی شکل می کند (Millan J, 2003).

<sup>1</sup>.Elevated Plus Maze