دانشکده علوم پایه
گروه زیست شناسی

پایان نامه تحت عنوان :

اثر سیستم دوپامینی ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی بر رفتار اضطراب زایی ناشی از نیکوتین در موش کوچک آزمایشگاهی

نگارش:
فاطمه مافی

اساتید راهنما :
دکتر شهربانو عریان
دکتر سیما نصری

استاد مشاور:
دکتر محمد ناصحی

شهریور ۱۳۸۹

تصویب نامه

پایان نامه دوره کارشناسی ارشد در رشته زیست جانوری

تحت عنوان:

" بررسی نقش سیستم های کوانیدرژیک و دوپامینی هیپوکامپ پشتی و تداخل این سیستمها در تعدیل اضطراب در موش سوری نر "

تاریخ دفاع : ۸۹/۰۶/۳۰ ساعت:۱۲-۱۱

نمره پایان نامه: ۱۹/۷۵ درجه ارزشیابی: عالی

ردیف	هیات داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبه دانشگاهی	دانشگاه یا موسسه	امضا
۱	استاد راهنمای اول	شهریاور عریان	استاد	دانشگاه تربیت معلم	
۲	استاد راهنمای همکار	سیما نصری	استادیار	پیام نور	
۳	استاد مشاور	محمد ناصحی	استادیار		
۴	استاد داور	سهیلا ابراهیمی	استادیار	پیام نور	
۵	نماینده عضو گروه	سهیلا ابراهیمی	استادیار	پیام نور	

تقدیر و قدردانی

هر کس به من حرفی بیاموزد تا ابد مرا بندهٔ خود ساخته است...

اکنون که به لطف خداوند این رساله به انجام رسید وظیفه خود می‌دانم که از زحمات تمامی اساتید محترم تشکر و قدردانی کنم.

با تشکر فراوان از سرکار خانم دکتر شهربانو عریان که افتخار شاگردیشان را داشتم و در این مسیر مرا یاری کردند.

از سرکار خانم دکتر سیما نصری سپاسگزارم که در تمام طول تحصیل مرا هدایت و راهنمایی کردند.

از آقای دکتر محمد ناصحی استاد مشاورم که مطالب زیادی به من آموختند و مرا راهنمایی کردند بسیار سپاسگزارم.

با تشکر و سپاس از جناب آقای دکتر محمد رضا زرین دست که مرا به شاگردی پذیرفتند و امکانات آزمایشگاهی مناسبی را در اختیار ما قرار دادند.

از سرکار خانم دکتر سهیلا ابراهیمی که داوری این کار تحقیقی را بر عهده گرفتند بسیار تشکر می‌کنم.

از خانواده‌ام تشکر می‌کنم که تا این مرحله مرا یاری کردند مخصوصاً برادرم امید که همیشه بهترین راهنما در زندگی‌ام بوده و هست.

در نهایت از تمامی دوستانم درآزمایشگاه پژوهشکدهٔ علوم شناختی متشکرم. زندگی یکساله من در این آزمایشگاه با خاطرات آن‌ها فراموش نشدنی است.

اثر سیستم دوپامینی ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی بر رفتار اضطراب زایی ناشی از نیکوتین در موش کوچک آزمایشگاهی

سابقه و هدف :

یکی از آلکالوئیدهای فعال تنباکو نیکوتین بوده که رفتارهای شبه اضطرابی را در جوندگان تغییر می‌دهد. از طرف دیگر، هیپوکامپ پشتی (CA1) ممکن است در تعدیل رفتارهای شبه اضطرابی دخیل باشد. در این مطالعه، امکان درگیری مکانیسم گیرندهای دوپامینی هیپوکامپ پشتی در اضطراب زایی ناشی از نیکوتین بررسی شد.

روش‌ها :

داروهای نیکوتین (آگونیست گیرندۀ نیکوتینی)، SCH23390 (آنتاگونیست اختصاصی گیرندۀ D1) و سولپیراید (آنتاگونیست اختصاصی گیرندۀ D2)، کینپیرول (آگونیست گیرندۀ D2)، SKF38393 (آگونیست اختصاصی گیرندۀ D1) بهمراه دستگاه hole-board در موش کوچک آزمایشگاهی مورد استفاده قرار گرفت.

نتایج :

نتایج نشان می دهند که تزریق درون صفاقی نیکوتین (۰/۵mg/kg) تعداد head dip را کاهش داده اما اثری بر روی دیگر رفتارهای اکتشافی ندارد (رفتار اضطراب زایی). از طرف دیگر تزریق درون هیپوکامپی دوزهای بی‌اثر SCH23390 (۰/۲۵ µg/mouse و۰/۱۲۵) یا سولپیراد (µg/mouse ۰/۵و۰/۷۵) که به تنهایی برروی رفتارهای اکتشافی اثری ندارد منجر به بلوکه کردن کاهش head dip توسط نیکوتین شده، اما بر دیگر رفتارهای کاوشی اثری ندارد.

نتیجه گیری : نتایج نشان می دهند که نیکوتین منجر به اضطراب شده که در این روند گیرنده های D1 و D2 دوپامینی ناحیه CA1 دخالت دارند.

کلمات کلیدی : نیکوتین ،SCH23390 ، سولپیراید، ، هیپوکامپ پشتی ، پاسخ شبه اضطرابی ، روش Hole-board ، موش کوچک آزمایشگاهی

فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه

۱-۱-اضطراب ۱

۱-۱- ۲- اختلالات اضطرابی ۲

۱-۱-۲-۱-اختلال هراس: ۲

۱-۱-۲-۲-اختلال استرس پس از سانحه: ۲

۱-۱-۲-۳-ترس مرضی: ۳

۱-۱-۲-٤-ترس ویژه: ۳

۱-۱-۳-آناتومی اضطراب ۳

۱-۱-۳-۱- سیستم لیمبیک : ٤

۱-۱-۳-۲-هیپوتالاموس : ٦

۱-۱-٤- نوروترنسمیترهای اضطراب : ۷

۱-۱-٤-۱- سروتونین ۷

۱-۱-٤-۲-سیستم گابائرژیک ۷

۱-۱-٤-۳-نوراپی‌نفرین ۸

۱-۱-٤-٤- نیتریک اکساید ۸

۱-۱-٤-٥- دوپامین ۸

۱-۱-٤-٦- سیستم کولینرژیک ۲۰

۱-۱-٥- هیپوکامپ ۳۱

۱-۱-٥-۱- ورودی‌ها و خروجی‌های هیپوکامپ ۳۲

۱-۱-٥-۲- هیپوکامپ و اضطراب ۳٦

۱-۱-٥-۳- آسیب هیپوکامپ ۳٦

فصل دوم: مواد و روش ها

۲-۱- دستگاه‌ها، وسایل و مواد مورد نیاز.....۳۸
۲-۲- حیوانات آزمایشگاهی و شرایط نگهداری از آن‌ها.....۳۹
۲-۳- دستگاه Hole board.....۴۰
۲-٤- روش جراحی و کانول گذاری در ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی.....٤۱
۲-۵- روش تزریق دارو به ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی.....٤۷
۲-٦- روش تست Hole board.....٤۷
۲-۷- مراحل آزمایشات انجام شده.....٤۸
۲-۷-۱- آزمایش اول :اثر نیکوتین بر اضطراب در موش کوچک آزمایشگاهی.....٤۸
۲-۷-۲- آزمایش دوم : اثر سولپیراید بر اضطراب در موش کوچک آزمایشگاهی.....٤۸
۲-۷-۳- آزمایش سوم : اثر SCH23390 بر اضطراب در موش کوچک آزمایشگاهی.....٤۸
۲-۷-٤- آزمایش چهارم : اثر تداخل نیکوتین با سولپیراید بر اضطراب در موش کوچک آزمایشگاهی.....٤۹
۲-۷-۵- آزمایش پنجم : اثرتداخل نیکوتین با SCH23390 بر اضطراب در موش کوچک آزمایشگاهی.....٤۹
۲-۷-٦- آزمایش ششم : اثر SKF38393 و کینپیرول بر روی رفتارهای اضطرابی و تداخل آن با نیکوتین.....٤۹
۲-۸- بافت شناسی.....۵۰
۲-۹- تجزیه و تحلیل آماری.....۵۰
فصل سوم: نتایج
۳-۱- اثرات نیکوتین روی رفتارهای اکتشافی.....۵۳
۳-۲- اثرات SCH23390 بر رفتارهای اضطرابی و تداخل آن با نیکوتین.....۵۵
۳-۳- اثرات سولپیراید بر روی رفتارهای اضطرابی و تداخل آن با نیکوتین.....۵۷
۳-۴- اثرات SKF38393 و کینپیرول بر روی رفتارهای اضطرابی.....۵۹
فصل چهارم: بحث
٤-۱- هیپوکامپ و نقش آن در اضطراب.....٦۳

٤-٢- نیکوتین و اثرات آن روی رفتارهای اضطرابی.....٦٣
٤-٣-اثرات سیستم دوپامینرژیک ناحیه CA1 روی رفتارهای اضطراب‌زایی القاء شده با نیکوتین ٦٦
٤-٤- پیشنهادات برای تحقیقات آینده ٦٩
منابع.....٧٠

فهرست اشکال

شکل ۱-۱ : سنتز استیل کولین ۱۰
شکل ۱-۲ : توزیع نورون‌های کولینرژیک در سیستم عصبی مرکزی ۱۱
شکل ۱-۳ : رسپتورهای استیل کولینی موسکارینی ۱۶
شکل ۱-۴ : ساختار مولکولی رسپتورهای استیل کولینی نیکوتینی ۲۱
شکل ۱-۵ : رسپتورهای استیل کولینی نیکوتینی ۲۳
شکل ۱-۶ : مسیر سنتز دوپامین ۲۵
شکل ۱-۷ : مراحل سنتز دوپامین ۲۶
شکل ۱-۸ : ساختار رسپتور دوپامینی ۲۸
شکل ۱-۹: نواحی مختلف تشکیلات هیپوکمپ در انسان ۳۴
شکل ۱-۱۰: جایگاهی آناتومیکی تشکیلات هیپوکمپ ۳۵
شکل ۲-۱ : دستگاه Hole board ۴۰
شکل ۲-۲ : دستگاه استریوتکسی ۴۲
شکل ۲-۳ : نحوه قرار دادن گوش و پوزه حیوان در دستگاه ۴۲
شکل ۲-۴ : محل نقطه برگما ۴۳
شکل ۲-۵ : علامت گذاری مختصات مورد نظر با جوهر بر روی جمجمه ۴۴
شکل ۲-۶ : سوراخ کردن نقاط مورد نظر با مته ۴۴
شکل ۲-۷ : کانول گذاری ۴۵
شکل ۲-۸ : اول تثبیت کانول بر روی جمجمه به کمک سیمان دندان پزشکی ۴۶
شکل ۲-۹ : مرحله دوم تثبیت کانول روی جمجمه ۴۶
شکل ۲-۱۰ : محل کانول تزریق در ناحیه CA1 در موش کوچک آزمایشگاهی ۵۱

فهرست نمودارها

نمودار۳-۱- اثرات نیکوتین بر روی رفتارهای اضطرابی ٥٤

نمودار ۳-۲-- اثرات SCH23390 بر روی رفتارهای اضطرابی و تداخل آن با نیکوتین..... ٥٦

نمودار۳-۳- اثرات سولپیراید بر روی رفتارهای اضطرابی و تداخل آن با نیکوتین ٥٨

نمودار۳-۴- اثرات SKF38393 و کینپیرول بر روی رفتارهای اضطرابی..... ٦٠

فصل اول :

مقدمه

۱-۱-اضطراب

اضطراب احساس دلهرهٔ نامشخص و یا احساس فشار عصبی به دنبال پیش بینی یک تهدید خیالی و غیرواقعی است که با علائمی چون تعریق، تاکیکاردی، اختلال تنفسی، احساس بی حسی و فلج در اندام‌ها همراه است در حالیکه ترس پاسخی عاطفی است با یک سری تظاهرات جسمانی که در برخورد با یک تهدید واقعی و فوری روی می‌دهد(P.Aull,1990). اضطراب حالتی ذهنی است که همه بارها تجربه کرده‌ایم. اضطراب می‌تواند از یک سطح طبیعی برخوردار باشد و یا براساس شدت و مدت ، پاتولوژیک و پاسخی نامناسب تلقی گردد(Reddy,1997).

اضطراب تطابق زاست و توانایی فرد را در مواجهه با خطر و یا مشکل افزایش می‌دهد که این امری تکاملی است. در صورتیکه اضطراب شدید غیرتطابق زاست و منشاء واقعی ندارد . علائم آن ممکن است خفیف و غیرقابل مشاهده تا بسیار شدید و قابل رویت و گاه تا حد خفگی و مرگ باشد(Kandel,2000).

در کشورهای پیشرفته بیماری‌های روانی منشاء اصلی ناتوانی و نمایندهٔ ٪۲۵ کل هزینه بیماری‌هاست(Andlin,2005). در اتحادیه اروپا ، شامل ۲۸ کشور با جمعیت ٤٦٦ میلیون، مخارج بیماری‌های مغزی ۳۸٦ بیلیون یورو در سال ۲۰۰٤ ارزیابی شده است. افسردگی هزینه‌ای بالغ بر ۱۰۵ بیلیون یورو به خود اختصاص داد و گران‌ترین اختلال مغزی است که بالای ۲۰ میلیون نفر به آن مبتلا می‌باشند(Greenberg,2003). بیش از ٤۱ میلیون از شهروندان اتحادیه اروپا از اختلالات اضطرابی رنج می‌برند، بنابراین بیشترین شیوع را در میان اختلالات روانی دارد. در ایالات متحده نیز اختلالات اضطرابی شایع ترین بیماری‌های روانی است که ۲۰ تا ۲٦ میلیون نفر بدان مبتلا هستند(DuPont,1996). درمان اضطراب و یا افسردگی خیلی موثر نیست، نیمی از بیماران تشخیص داده می‌شوند، نیمی از اینها به طور مناسب مورد مداوا قرار می‌گیرند و تنها نیمی بهبود می‌یابند. به علاوه تقریبا ٪۱۵ از بیماران با افسردگی عمده خودکشی می‌کنند. بنابراین جستجوی داروهای ضد اضطرابی و یا ضدافسردگی ضروری است(Zimmerman,2000).

تحقیقات نوروشیمیایی و فارماکولوژیکی روی نوروبیولوژی اضطراب بر نقش سیستم‌های گابائرژیک، سروتونرژیک و نورآدرنرژیک تمرکز کرده است. هرچند شواهدی بهم پیوستند تا پیشنهاد کنند که مکانیسم‌های دوپامینرژیک ممکن است نقش تنظیمی در رفتارهای احساسی داشته باشند. برای مثال در شرایط آزمایشگاهی و همچنین در محیط طبیعی نشان داده شده است که مواجه حاد با

استرس (مثل شوک پا ، منع[1]، شکست اجتماعی[2] سیستم دوپامینی قشری/ مزولیمبیک را فعال می‌کند و چنین اثراتی می‌تواند با داروهای ضداضطرابی ضعیف گردد(Bernardini,1991; Bertoglio,2006; Chojnacka-Wojcik,1997).

۱-۱- ۲- اختلالات اضطرابی

اختلالات اضطرابی شایع ترین اختلالات روانی با میزان شیوع ٪۱۸/۱ است که ٪۲۸/۸ مادام العمر بدان مبتلا هستند. درک ما از اختلالات اضطرابی مانند ترس مرضی[3]، اختلال هراس[4] و اختلال استرس پس از سانحه[5] از تحقیقات بر روی نوروبیولوژی هراس[6] حاصل شده است(Kessler,2005)

۱-۱-۲-۱-اختلال هراس:

سندرومی است با میزان شیوع٪۴/۷ که در آن فرد حملات غیرمنتظره و تکرار شونده با دورهٔ کوتاه ۱۰ تا ۱۵ دقیقه‌ای همراه با علائمی چون تنگی نفس ، تپش قلب ، درد قفسه سینه، عرق کردن، یخ کردن ، حالت تهوع، لرزش، ترس از مرگ یا از دست دادن کنترل، بی حسی، احساس بی‌تفاوتی و عدم واقعیت را تجربه می‌کند. اختلال هراس ممکن است با agrophobia (دوری از شرایطی که فرد ممکن است احساس حبس شدن یا ناتوانی از فرار کند مثل قطار یا اجتماعات شلوغ) همراه باشد یا آنکه به تنهایی بروز کند(Dias,2000).

۱-۱-۲-۲-اختلال استرس پس از سانحه:

یک بیماری مزمن ناتوان کنندهٔ بالقوه است با میزان شیوع٪۶/۸ که در اثر شاهد بودن یا تجربه کردن یک حادثه آسیب زای سخت که در آن فرد ترس و وحشت شدید و تهدیدی برای زندگی خودش یا دیگران را احساس می‌کند ایجاد می‌گردد. به طور معمول بیماران حادثه آسیب زا را از

---

[1] restraint
[2] social defeat
[3] phobia
[4] panic disorder
[5] Post tromatic stress disorder
[6] fear

طریق کابوس، فلاش بک و... دوباره تجربه می‌کنند و درگیر اجتناب از محرک‌های وابسته به تروما می‌شوند (مانند فقدان احساس لذت، آسیب فراخوانی وقایع وابسته به تروما ، احساسات محصور شده) و فعالیت اتونوم افزایش می‌یابد مانند گوش به زنگ بودن، تحریک پذیری، بی‌خوابی، پاسخ‌های پرشی شدید(Dias,2000).

۱-۱-۲-۳-ترس مرضی:

از میان رایج ترین اختلالات روانی، سابقا به عنوان ترس از اجتماع[1] دسته بندی می‌شد، امروزه اختلال اضطراب اجتماعی[2](SAD) (میزان شیوع٪۱۲/۱) یا ترس ویژه[3] نامیده می‌شود. SAD به عنوان ترس مزمن تعریف می‌شود که نشانه‌های اضطراب زمانیکه فرد با شرایط یا افراد ناآشنا روبه‌رو می‌شود آشکار می‌گردد که منجر به احساس حقارت و اجتناب وکناره‌گیری می‌شود. افراد مبتلا از مکان‌های اجتماعی دوری می‌کنند و وقتی مجبور شوند اضطراب شدید و شاید حتی حملات اضطرابی را تجربه می‌کنند(Dias,2000).

۱-۱-۲-٤-ترس ویژه:

میزان شیوع٪۱۲/۵ است که با ترس مزمن مفرط از یک شئ یا موقعیت خاصی مثلا یک نوع حیوان، نوعی محیط طبیعی، جراحت تزریق خون و ... مشخص می‌گردد. این امر منجر به اجتناب ناهنجار از محرک اضطراب زا و یک عکس العمل اضطرابی شدید می‌گردد(Dias,2000).

۱-۱-۳-آناتومی اضطراب

آمیگدال، هیپوتالاموس، هیپوکامپ و سپتوم از مهمترین مناطقی هستند که در فرایند اضطراب شرکت می‌کنند و به این نکته باید توجه کرد که یک نوروترنسمیتر و یا یک ناحیه از مغز در اضطراب درگیر نیست بلکه چند نوروترنسمیتر و چندین ناحیه در این امر دخیل هستند(Kapplan,1998).

---

[1] social phobia
[2] Social anxiety disorder
[3] specific phobia

۱-۱-۳-۱- سیستم لیمبیک :

این سیستم به عنوان مسیری نورونی که رفتارهای مهیج و محرک را کنترل می‌کند شناخته شده است. سه قسمت مهم آن آمیگدال، سپتوم و هیپوکامپ است که اطلاعات آوران را کامل کرده و بر عملکرد سیستم اتونوم و اندوکرین اثر می‌گذارد(Herzog,1999).

(۱) آمیگدال : یک ناحیه ضروری در کنترل اضطراب است و نقش آن در ارتباط با اضطراب به اثبات رسیده است. از نظر آناتومیکی آمیگدال به سه ناحیه تقسیم می‌شود :

۱ -ناحیه قشری میانی : با هسته‌های هیپوتالاموس در کنترل عملکرد هیپوفیز در ارتباط است و همچنین در فرایند بویایی نقش دارد.

۲ -ناحیه قاعده‌ای جانبی : از مناطق آهیانه و گیجگاهی ورودی‌هایی دریافت می‌کند. این قسمت از ساختارهای مهم درگیر در اضطراب است.

۳ -ناحیه مرکزی : از قشر گیجگاهی اطلاعات حسی دریافت می‌کند و به نواحی کنترل کنندهٔ دستگاه‌های تنفسی، گوارشی و قلبی- عروقی وابران می‌فرستد. این ناحیه از آمیگدال نورون‌های حاوی نوروترنسمیترهای پپتیدی مانند سوماتوستاتین، نوروتنسین و کوله‌سیستوکینین دارد. ناحیه مرکزی آمیگدال در برخی از رفتارهای مرتبط با ترس و اضطراب شرکت می‌کند(Grishkat,1993; Arushanian,1996; Yamada,1999).

تحریک آمیگدال احساس ترس و اضطراب را برمی‌انگیزد و صدمه به آمیگدال پاسخ مناسب در آزمون‌های ترس شرطی را کاهش می‌دهد. به طور کلی می‌توان گفت آمیگدال یکی از مناطقی است که در مکانیسم‌های اضطرابی نقش دارد. به ویژه فعالیت مداوم آمیگدال در بیماران مبتلا به اضطراب دیده شده است(Kandel,2000; Johns,2000).

(۲) هیپوکامپ : می‌دانیم که هیپوکامپ یکی از ساختارهای مغزی است که در فرایندهای مختلف سیستم عصبی چون حافظه و یادگیری و بروز اضطراب درگیر است(Ferreira,1999; Chojnacka,1997). تشکیلات هیپوکامپ یک ناحیه قشری است که در لوب گیجگاهی در امتداد محور سپتوتمپورال[1] یا پشتی – شکمی واقع شده و چین دندانه‌دار، ناحیه‌های CA1، CA2، CA3

[1]septotemporal

هیپوکامپ ،subicular complex و کورتکس انتورینال را دربرمی‌گیرد. اخیراً یک نقش عملکردی ویژه برای تشکیلات هیپوکامپ، جدایی میان محور پشتی شکمی آن را پیشنهاد می‌کند که با مطالعاتی روی ارتباطات آناتومیکی خارجی و داخلی، پاسخ‌های رفتاری احساسی، تفاوت‌های بیان ژنی و سازماندهی نوروشیمیایی آشکار شده است (Pandis,2006; Bertoglio,2006; Sotiriou,2005; Witter,2000).

هیپوکامپ به طور گسترده با سپتوم در ارتباط است و ارتباطات مهمی با نواحی درگیر در اضطراب همچون لوکوس سرلوئوس، هسته‌های رافه، هیپوتالاموس، آمیگدال و کورتکس پیشانی میانی دارد. هیپوکامپ از تعدادی نوروترنسمیتر و سیستم‌های رسپتوری شامل گلوتامات، گابا، نورآدرنالین (از لوکوس سرلوئوس)، سروتونین(از هسته‌های رافه) و استیل کولین (از هسته‌های سپتال) بهره می‌برد. نوروپپتیدها (مانند سوماتوستاتین) در این منطقه گاه با برخی از نوروترنسمیترهای کلاسیک چون گابا احتمالاً در نقش تنظیمی باهم در یکجا متمرکز می‌شوند. مهار عملکرد نورونی هیپوکامپ پشتی واکنش‌های اضطرابی را درتست‌های ماز بعلاوهٔ مرتفع و برهمکنش اجتماعی کاهش می‌دهد. حداقل این مطالعات پیشنهاد می‌کند که هیپوکامپ پشتی در اضطراب نقش بازی می‌کند در حالیکه برخی از مطالعات براین دلالت دارند که هیپوکامپ شکمی[1] و نه پشتی[2] در تعدیل رفتارهای اضطرابی دخالت می‌کند(Pentkowski,2006).

در واقع آوران‌ها و وابران‌های بخش‌های پشتی و شکمی هیپوکامپ که به دیگر نقاط مغز چون آمیگدال و هسته‌های رافه می‌روند اختلاف دارند و این اختلاف منجر به تفاوت‌هایی در تعدیل اضطراب در این دو ناحیه از هیپوکامپ می‌شود. برای مثال تزریق آگونیست سروتونین به ناحیه شکمی هیپوکامپ در مدل ماز بعلاوه مرتفع اثر اضطرابی را نشان نداد در حالیکه تزریق همین ماده به ناحیه پشتی اضطراب را افزایش داد. علاوه بر اثر ضداضطرابی هیپوکامپ که به واسطه نوع ارتباط آن با آمیگدال است نوع ارتباط با سپتوم هم می‌تواند عامل این اثر ضداضطرابی هیپوکامپ باشد. مشاهده شده است که مهار فارماکولوژیک سیستم گابا در سپتوم اضطراب را کاهش می‌دهد(Phillips,1992).

[1] ventral
[2] dorsal

شواهد واضحی وجود دارد که برخی رفتارهای معمول وابسته به گونه با آسیب هیپوکامپ تحت تاثیر قرار می‌گیرند. موش‌های آسیب دیده آشیانه و پناهگاه ضعیف تری می‌سازند، غذای کمتری ذخیره می‌کنند، در یک محوطه باز کمتر روی دو پا می‌ایستند، head dip های کمتری در صفحه سوراخ دار[1] دارند و لبه‌های قفس خود را کمتر جستجو می‌کنند(Deacon,2002).

(۳) سپتوم : مطالعات متعدد نشان می‌دهد سپتوم در تنظیم ترس و اضطراب نقش دارد و تخریب آن منجر به کاهش اضطراب می‌شود. ارتباط بین هیپوکامپ و سپتوم به گونه ای است که نورونهای گابائرژیک که از سلولهای غیر هرمی منشاء می گیرند از نورونهای کولینرژیک عصب دار می شوند و همچنین نورون های گلوتاماترژیک که از سلولهای هرمی منشا می گیرند نیز با نورونهای کولینرژیک عصب دار می شوند که آنها نیز به نورونهای گابائرژیک ختم می شوند تحریک کولینرژیک باعث فعالیت هر یک از آنها شده و در نهایت باعث فعالیت گابا و کاهش عمل سپتوم و در نتیجه موجب کاهش اضطراب می شود همچنین نشان داده شده است که مهار فارماکولوژیک سیستم گاباارژیک سپتوم باعث کاهش ترس می گردد(Pesold,1992).

به علت ارتباط بین سپتوم و هیپوتالاموس، تخریب هیپوتالاموس اثرات ضداضطرابی در ماز بعلاوه‌ای نشان می‌دهد. نشان داده شده است که مسیر مستقلی هیپتولاموس را به سپتوم میانی و سپتوم جانبی متصل می‌کند که این ارتباطات عاملی بر اثر ضداضطرابی هیپوتالاموس است(Pesold,1992).

۱-۱-۳-۲-هیپوتالاموس :

تحریک ناحیه جانبی هیپوتالاموس ایجاد خشم می‌کند درحالیکه ناحیه پری‌اپتیک[2] در اضطراب نقش دارد. همچنین تحریک ناحیه پری ونتریکولار[3] هیپوتالاموس که هورمون‌هایی در سازگاری حیوان با محیط ترشح می‌کند و پیام‌ها را از هیپوتالاموس میانی گرفته و به هیپوفیز می‌فرستد، منجر به بروز پاسخ‌های اضطرابی می‌شود. بعلاوه ترشح نورآدرنالین از ناحیه کوچکی از هیپوتالاموس خلفی در اضطراب نقش مهمی ایفا می‌کند(Warembourg,1999; Ganong,1999; Guyton,2000).

[1] hole board
[2] preoptic
[3] Periventricular

۱-۱-۴- نوروترنسمیترهای اضطراب :

کشف اثر نوروترنسمیترهای دخیل در اضطراب به چند دهه قبل برمی‌گردد. زمانیکه اثر موادی چون باربیتورات‌ها و بنزودیازپین‌ها بر اضطراب ثابت شد. مطالعات نشان داده است بین اختلال در عملکرد سیستم‌های نوروترنسمیتری و اضطراب رابطه مستقیم وجود دارد(Millan,2003).

۱-۱-٤-۱- سروتونین

سیستم سروتونرژیک اثرات خود را توسط ١٤ نوع گیرنده میانجیگری می‌کند. از جمله گیرنده‌های مهم این سیستم که نقش ضداضطرابی نیز دارند می‌توان 5-HT1A و5-HT3 را نام برد که در هیپوکامپ، آمیگدال، سپتوم و هسته رافه یافت می‌شوند. در موش‌های آزمایشگاهی که ژن سازندهٔ 5-HT1A تخریب شده است ، اجتناب موش‌ها از محیط‌های هراس انگیز و استرس زا بیشتر است. این امر چنین استنباط شده است که با توجه به نقش فیدبکی این گیرنده در تنظیم سیستم سروتونرژیک ، افزایش انتقال عصبی سروتونرژیک منجر به رفتارهای اضطرابی در حیوان فاقد رسپتور میگردد(Feldman,1997).

۱-۱-٤-۲-سیستم گابائرژیک

گابا یک نوروترنسمیتر مهاری در سیستم عصبی مرکزی است(Davis,2001). گیرنده‌های گابا را به سه نوع A ، BوC تقسیم می‌کنند. گیرنده‌های گابا A وC کانال‌های کلری سراسری و گیرنده گابا B کانال‌های پتاسیمی متصل به G-پروتئین هستند. گابا در مغز توسط آنزیمی به نام گلوتامات دکربوکسیلاز سنتز می‌شود و در موش‌های فاقد ژن سازندهٔ این آنزیم سطح اضطراب بالاست(Shera,1999).

گیرندهٔ گابا A یک کانال یونی وابسته به لیگاند است. یک پروتئین هتروالیگومر با ۵ زیرواحد پلی‌پپتیدی متفاوت و هر کدام شامل چندین نوع می‌باشد(Enz,1998). با فعال شدن این گیرنده جریان رو به داخل کلر منجر به هایپرپلاریزه شدن سلول می‌شود و با کاهش هدایت الکتریکی و کاهش آزادسازی نوروترنسمیتر از نورون مهار صورت می‌گیرد. گیرنده گابا A محل‌های اتصال مجزا برای گابا (زیرواحد آلفا) ، باربیتورات‌ها (زیرواحد بتا) و بنزودیازپین‌ها (۲زیرواحد سیگما) دارد(Kandel,2000) بنزودیازپین‌ها در کاهش اضطراب نقش مهمی دارند و گیرنده‌های مرکزی آن در

پاسخ به واکنش‌های اضطرابی دخالت می‌کنند. گیرنده‌های بنزودیازپینی گابا در سیستم لیمبیک مخصوصا آمیگدال به فراوانی یافت می‌شوند. بنابراین سیستم گابا‌A در رفتارهای اضطرابی حیوانات نقش دارد(Martina,1999)

۱-۱-٤-۳-نوراپی‌نفرین

جسم سلولی نورون‌های سیستم نورآدرنرژیک در هسته لوکوس سرولئوس در ناحیه منقاری پل مغزی واقع شده است و آکسون‌های آن‌ها به قشر مخ، سیستم لیمبیک، ساقه مغز و طناب نخاعی وارد می‌شود. در حیوانات تحریک این هسته واکنش‌های اضطرابی را ایجاد می‌کند و تخریب این هسته توانایی حیوان را در پاسخ به اضطراب از بین می‌برد. درواقع افزایش فعالیت سیستم نورآدرنرژیک در آمیگدال، هیپوتالاموس، مغز میانی و قشر پیشانی رفتارهای اضطرابی را بروز می‌دهد(Kapplan,1998).

۱-۱-٤-٤- نیتریک اکساید

نیتریک اکساید یک مولکول کوچک گازی است که ذخیره نمی‌گردد و از محل تولید خود به محل عمل منتشر می‌شود. در سیستم عصبی نیتریک اکساید به عنوان یک نوروترنسمیتر و نورومدولاتور اثرات گوناگونی برجای می‌گذارد از جمله در مکانیسم اضطراب شرکت دارد(Faria,1997).

۱-۱-٤-٥- دوپامین

دوپامین یک نوروترنسمیتر کاتکول آمینی برجسته است که عملکردهای متنوعی را در مغز پستاندارن کنترل می‌کند از جمله فعالیت حرکتی، احساسات، تقویت مثبت[1]، جذب غذا و تنظیم آندوکرین است. این کاتکول آمین همچنین نقش‌هایی به عنوان تعدیل کنندهٔ قلبی- عروقی، ترشح هورمون ، تونوس عروقی، عملکرد کلیه، حرکات معدی- روده‌ای و ... بازی می‌کند. پیشنهاداتی مبنی براینکه دوپامین در تنظیم احساسات نقش دارد وجود دارد(Saeedi,2006). بیشتر مطالعات در این رابطه بر روی حیوانات انجام گرفته است. معدودی از مطالعات نقش دوپامین بر احساسات انسان را بررسی کرده‌اند. مطالعات بر بیماران پارکینسونی، که در آن‌ها فعالیت دوپامینی در بخش مزنسفالیک

[1] positive reinforcement

کاهش یافته، نشان می‌دهد که دوپامین قادر است پاسخ‌های احساسی را تعدیل کند(Tessitore,2002). منوآمین‌ها که کاتکول آمین‌ها و ایندول آمین‌ها (سروتونین) اجزاء آن محسوب می‌شوند، مولکول‌های کوچکی هستند که از دکربوکسیله شدن آمینواسیدها توسط چندین آنزیم کاتالیز می‌شوند. منوآمین‌ها در غلظت بالا در گرانول‌های ترشحی ذخیره می‌گردند که سبب محافظت آن‌ها در برابر آنزیم‌های متابولیکی می‌شود(Vallone,2000). تحقیقات بر سیستم دوپامینرژیک به بیشتر از ۳۰ سال گذشته می‌انجامد. مخصوصاً به علت اینکه شرایط پاتولوژیکی چون بیماری پارکینسون، شیزوفرنی، سندروم تورت و هایپرپرولاکتینمیا به نقص در انتقال دوپامین مربوط می‌شود. دوپامین در بافت‌های غیرعصبی مانند پانکراس و هیپوفیز قدامی نیز وجود دارد(Missale,1998).

۱-۱-٤-٥-۱- سنتز دوپامین

پیش ساز دوپامین اسید آمینه آروماتیک L- تیروزین است که توسط انتقال فعال وارد نورون‌های دوپامینرژیک می‌شود. در اولین مرحله L- تیروزین به L-۳-٤- دی هیدروکسی فنیل آمین (L-DOPA) توسط آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز هیدروکسیله می‌شود. این آنزیم محدودکنندهٔ سرعت تولید دوپامین است. در مرحله دوم DOPA به وسیله آنزیم L- آمینواسید دکربوکسیلاز (AADC) کاتالیز شده و دوپامین تولید می‌شود(شکل ۱-۱)

در نورون‌های دوپامینی مسیر بیوسنتز به علت نداشتن آنزیم دوپامین بتا- هیدروکسیلاز (DβH) در این مرحله متوقف می‌شود. ولی نورون‌هایی که این آنزیم را دارند دوپامین را به نوراپی نفرین تبدیل می‌کنند و سپس توسط آنزیم فنیل اتانول آمین N- متیل ترانسفراز، نوراپی نفرین به اپی نفرین تبدیل می‌شود. سپس دوپامین در درون وزیکول‌ها ذخیره می‌شود. در نهایت با دپلاریزاسیون غشاء پیش سیناپسی و باز شدن کانال‌های کلسیمی و ورود کلسیم ، اگزوسیتوز وزیکول‌های حاوی دوپامین صورت می‌گیرد(Arbuthnott,1990). در خاتمه دوپامین توسط انتقال دهندهٔ پروتئینی در غشاء پیش سیناپسی به پایانه عصبی برمی‌گردد و یا با آنزیم‌های کاتکول- o- متیل ترانسفراز (COMT) و منو آمین اکسیداز (MAO) کاتالیز می‌شود. منوآمین اکسیداز یک فلاووپروتئین است که به سطح خارجی میتوکندری متصل شده و منجر به دزآمیناسیون اکسیداتیو منوآمین‌ها با رشته کوتاه مانند کاتکول آمین و تیرامین به آلدئیدها می‌شود. این آلدئید ترکیبی حدواسط است که به سرعت به اسید یا الکل، اکسید یا احیا می‌شود(Feldman,1997)(شکل ۱-۲).