دانشکده علو م- گروه زیست شناسی

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد(M.Sc)

در رشته زیست شناسی – گرایش فیزیولوژی جانوری

موضوع :

بررسی میانکنش سیستم اوپیوئیدرژیک هیپوکمپی و گابائرژیک سپتومی بر رفتارهای شبه اضطرابی رت های نر نژاد ویستار در تست Elevated-plus maze

استاد راهنما :

سرکار خانم دکتر شهربانو عریان

استاد مشاور:

سرکار خانم دکتر رامش احمدی

دانشجو:

قربانگل اصحابی

تیر ۱۳۹۰

تقدیم به پدر و مادر مهربانم

با بوسه بر دستانشان

سپاسگذاری

بدین وسیله از کلیه سرورانی که در مسیر انجام این پژوهش بنده را یاری فرموده اند و راه گشایم بوده اند تشکر و قدردانی می نمایم.

از استاد بزرگوارم سرکار خانم دکتر شهربانو عریان ، که در مقطع کارشناسی ارشد از دانش و تدریس گهربار ایشان بهره مند شدم و افتخار این را داشتم که در محضر ایشان درسهای بزرگی را همگام با علم بیاموزم.

از سرکار خانم دکتر رامش احمدی استاد عزیزم که زحمت مشاوره این پایان نامه برعهده ایشان بود و مرا در طی این دوره همراهی کردند.

از جناب آقای فرهاد ولی زادگان که در طول انجام مراحل آزمایشگاهی این پایان نامه از هیچ کمکی دریغ ننموده اند.

چکیده:

از لحاظ آناتومیکی سپتوم و هیپوکمپ ارتباطات وسیعی با هم دارند.سپتوم حاوی نورون های کولینرژیک و گاباارژیک می باشد.این نورون ها انشعاباتی به هیپوکمپ دارند. هیپوکمپ انشعابات گاباارژیک به سپتوم میانی و انشعابات گلوتاماترژیک به سپتوم جانبی می فرستد.هیپوکمپ پشتی حاوی رسپتورهای اوپیوئیدی می باشد که در تنظیم اضطراب دخیل می باشند.تحریک این رسپتور ها با کاهش آزادسازی سروتونین سبب کاهش اضطراب می گردد.

تست Elevated plus maze برای تشخیص اضطراب در جوندگان بکار می رود. در این تست مورفین ، آگونیست رسپتور اپیوئیدی μ با دوز های ۲,۵ μg/rat و۵ و ۷,۵ به هیپوکمپ پشتی و موسیمول، آگونیست گاباA با دوز های ۲,۵ ng/rat و ۵و ۱۰ و بکلوفن ، آگونیست گابا B با دوز های ۰,۱ng/rat و۰,۵و ۱ در تست مذکور بکار برده شده اند و در مرحله بعد بصورت همزمان آگونیست اپیوئیدی و آگونیست های گابا تزریق گردیده است.

تزریق 10ng/rat موسیمول سبب افزایش معنا دار در OAT% و OAE% گردید و تزریق 1ng/rat بکلوفن سبب کاهش معنا دار در OAT% و OAE% گردید. تزریق دوطرفه مورفین به ناحیه CA1 در دوز 7.5μg/rat سبب افزایش معناداری در OAT%و OAE% شده ، که نشان دهنده نقش اضطراب زدایی آن در موشها است. تزریق همزمان مورفین7.5μg/rat و موسیمول با دوز های ۲,۵ ng/rat و ۵و ۱۰ سبب کاهش در اضطراب گردیده و تزریق همزمان بکلوفن با دوز های ۰,۱ ng/rat و۰,۵و ۱ و مورفین 7.5 μg/rat سبب افزایش اضطراب در این تست گردیده است. مورفین از طریق تحریک آزادسازی سروتونین و استیل کولین سبب افزایش رفتار اضطراب زدایی می شود. تحریک رسپتورهای اوپیوئیدی منجر به کاهش آزادسازی سروتونین شده و عملکرد اضطراب زدایی مورفین از اینجا نشات می گیرد. بر طبق این فرضیه می توان بیان کرد که سیستم سروتونرژیکی هیپوکمپ در پاسخ های اضطراب زایی مورفین دخالت دارد. موسیمول با مهار سیستم سپتوهیپوکمپ از طریق سپتوم میانی اثر اضطراب زدایی خود را اعمال می کند. بکلوفن با اثرات پیش سیناپسی

خود سبب افزایش اضطراب در موش ها می شود.احتمالاً در تزریق همزمان بکلوفن و مورفین ، بکلوفن اثرات اضطراب زدایی مورفین را کاهش می دهد.

هدف از انجام این تحقیق

بررسی میانکنش اثرات مورفین در هیپوکامپ با اثرات سیستم گابا (A,B) در سپتوم میانی بر اضطراب بوده و تحقیق این موضوع که آیا اثرات اضطراب زدایی مورفین در هیپوکامپ تاثیری روی سیستم گاباارژیک سپتومی در چرخه سپتو هیپوکمپ دارد یا خیر ؟ و نقش گیرنده های مختلف گابا در این سیستم چیست؟

فصل اول: مقدمه

۱,۱ اضطراب ۲

۱,۲ بخش های مختلف مغزی درگیر در اضطراب ۲

۱,۲,۱ سپتوم ۲

۱,۲,۲ تشکیلات هیپوکمپ..... ۳

۱,۲,۲,۱ هیپوکمپ ۴

۱,۲,۲,۲ زیر نواحی هیپوکمپ ۵

۱,۲,۲,۳ نواحی دیگر تشکیلات هیپوکمپ ۶

۱,۲,۲,۴ سلولهای هرمی ۷

۱,۲,۲,۵ ورودی هیپوکمپ..... ۷

۱,۲,۲,۶ خروجی هیپوکمپ..... ۸

۱,۲,۳ سیستم سپتوهیپوکمپ ۸

۱,۲,۳,۱ ارتباط سپتوم و هیپوکمپ..... ۸

۱,۲,۳,۲ نوروترانسمیتر های مهم سیستم سپتوهیپوکمپ..... ۹

۱,۲,۳,۳ ارتباط سیستم سپتوهیپوکمپ با مراکز کنترلی بالاتر..... ۱۱

۱,۲,۴ هیپوتالاموس ۱۲

۱,۲,۵ تگمنتوم شکمی..... ۱۳

۱,۲,۶ آمیگدال..... ۱۳

۱,۲,۷ سایر مسیرها و هسته های کنترلی اضطراب..... ۱۴

۱,۳ نوروترانسمیتر های موثر در ترس ۱۶

۱,۳,۱ گابا..... ۱۶

۱,۳,۱,۱ ساخته شدن گابا..... ۱۶

۱,۳,۱,۲ گیرنده های گابا..... ۱۶

۱,۳,۱,۲,۱ گیرنده گابا A..... ۱۷

۱,۳,۱,۲,۲ گیرنده گابا B..... ۱۸

۱,۳,۱,۳ پراکنش گیرنده های گابا ۱۹
۱,۳,۱,۴ مکانیسم عمل گیرنده های گابا ۱۹
۱,۳,۱,۴,۱ مهار پس سیناپسی ۱۹
۱,۳,۱,۴,۲ مهار پیش سیناپسی ۲۰
۱,۳,۱,۵ اثرات فیزیولوژیک گابا ۲۰
۱,۳,۱,۶ نقش گابا در اضطراب ۲۱
۱,۳,۲ اپیوئید ها ۲۲
۱,۳,۲,۱ ساخت و پراکنش اپیات های درون زاد در مغز ۲۲
۱,۳,۲,۲ رسپتورهای اپیاتی ۲۴
۱,۳,۲,۳ مکانیسم هدایت سیگنال رسپتور μ ۲۶
۱,۳,۲,۴ نقش اپیات ها در اضطراب ۲۸

۲ فصل دوم: مواد و روشها

۲,۱ حیوانات آزمایشگاهی و شرایط نگه داری آنها ۳۶
۲,۲ مکان انجام آزمایشات ۳۶
۲,۳ ملاحظات اخلاقی ۳۶
۲,۴ مواد و روشها ۳۷
۲,۴,۱ وسایل و دستگاههای مورد نیاز ۳۷
۲,۴,۲ مواد و داروهای مورد نیاز ۳۸
۲,۵ روش جراحی و گذاشتن کانول در ناحیه CA1 هیپوکمپ و سپتوم میانی ۳۹
۲,۶ روش تزریق داخل هیپوکمپی و داخل سپتومی ۴۳
۲,۷ دستگاه سنجش اضطراب ۴۴
۲,۸ بررسی برش های بافتی به منظور تعیین موقعیت محل تزریق ۴۶
۲,۹ آنالیز آماری ۴۷
۲,۱۰ گروههای آزمایشی ۴۷

۳ فصل سوم: نتایج

۳,۱ نتایج..... ۵۱

۳,۱,۱ اثرتزریق درون هیپوکامپی مورفین بر اضطراب..... ۵۱

۳,۱,۲ اثرات تزریق مورفین به هیپوکامپ پشتی با تزریق موسیمول به سپتوم میانی در مقایسه با تزریق موسیمول به تنهایی، بر روی رفتارهای شبه اضطرابی..... ۵۳

۳,۱,۳ اثرات تزریق مورفین به هیپوکامپ پشتی با تزریق موسیمول به سپتوم میانی در مقایسه با تزریق موسیمول به تنهایی، بر روی رفتارهای شبه اضطرابی..... ۵۵

۴ فصل چهارم : بحث

۴,۱ بحث..... ۵۸

پیشنهادات..... ۶۶

چکیده انگلیسی..... ۶۷

منابع ۷۰

فصل اول

مقدمه

۱-۱ اضطراب:

ترس پاسخ روانی فیزیولوژیکی به یک خطر حاد است و شامل واکنشهای اتونومیکی ،نورآندوکرینی و رفتاری می باشد.ترس زیاده از حد منجر به بیماریهای ذهنی و فیزیکی می شود.اضطراب علامتی هشدار دهنده است که خبر از خطری قریب الوقوع می دهد و موجود را برای مقابله با تهدید آماده می کند.تفاوت ترس و اضطراب این است که ترس واکنش به تهدیدی معلوم خارجی و قطعی می باشد ولی اضطراب واکنش در برابر خطر نامعلوم،بالقوه و مبهم است. تفاوت عمده این دو پدیده در شکل حاد و مزمن بودن آن است.ترس پاسخ به خطر حاد و اضطراب پاسخ به خطر مزمن است. (Cohen, Kaplan et al. 1998)

اختلالات اضطرابی رایج ترین بیماری روانی در سطح جامعه می باشد و همواره برای کنترل اضطراب داروهای مختلفی با مکانیسمهای گوناگون ارائه شده است. (Harrison 1988) اضطراب سیگنال هشدار دهنده است که بدن را در مقابل آن به اشکال مختلف محافظت می کند و عمدتاً در پاسخ به موضوعات ذهنی ، بیرونی و غیرشناخته ایجاد می شود.(Pellow, Chopin et al. 1985) اختلالات اضطرابی به چندین گروه تقسیم میشوند که عبارتند از اختلالات هراس ، اضطراب عمومی(Generalized anxiety disorder) ،ترس مرضی ،اختلال وسواس- اجبار (Obsessive-Compulsive Disorder) و اختلال ترس پس از حادثه (Post tromatic stress (Kandel and Squire 2000). (syndrome

۲-۱ بخشهای مختلف مغزی درگیر در اضطراب

۱-۲-۱ سپتوم

مطالعات نشان می دهد که تخریب سپتوم باعث کاهش ترس و اضطراب می شود.ارتباط بین هیپوکمپ و سپتوم به گونه ایی است که نورونهای گاباارژیک که از سلولهای غیر هرمی منشا می گیرند، از نورونهای کولینرژیک عصب دار می شوند و همچنین نورونهای گلوتاماترژیک که از سلولهای هرمی منشا می گیرند ، نیز از نورونهای کولینرژیک عصب دار می شوند که آنها نیز برروی نورونهای گاباارژیک ختم می شوند. (Amaral, Barabasi et al. 1995) تحریک کولینرژیک باعث فعالیت هر یک از آنها گردیده و در نهایت باعث فعالیت گابا و کاهش عمل سپتوم و در نتیجه کاهش اضطراب می شود.نشان داده شده است که مهار فارماکولوژیک (گاباارژیک) سپتوم باعث کاهش ترس می شود. (Pesold and Treit 1996; Degroot, Kashluba et al. 2001)

علاوه بر موارد بالا به علت ارتباطی که میان سپتوم و هیپوتالاموس وجود دارد، تخریب هیپوتالاموس باعث اثر ضد اضطرابی در تست رفتاری plus maze می شود.(Inglefield and Kellogg 1994) همچنین اطلاعات نشان می دهند که مسیر مستقلی ،هیپوتالاموس را به سپتوم میانی و سپتوم جانبی متصل می نماید.این ارتباطات می تواند عامل تعیین کننده برای اثر ضد اضطرابی تخریبی هیپوتالاموس باشد. ناحیه سپتوم شامل سه هسته بزرگ می باشد: ۱- هسته های سپتوم جانبی ۲- سپتوم میانی ۳- نوار مورب بروکا[۱]. سپتوم میانی دارای نورونهایی با اجسام سلولی هرمی ، بیضی، کروی، دوکی شکل و سه گوش هستند ، در حالیکه در هسته سپتوم جانبی سومای هرمی دیده نمی شود.

نشان داده شده است که تحریک الکتریکی یا آسیب فیزیکی اثرات اضطراب زدایی در مدل Elevated plus maze دارد (Menard and Treit 1996) همچنین تزریق بنزودیازپین ها و

[۱] diagonal band of broca

میدازولام هم همان اثرات فوق را نشان می دهد. (Pesold and Treit 1994)تزریق مستقیم آگونیست گابا A (موسیمول)به ناحیه سپتوم باعث القا اثرات اضطراب زدایی می شود. (Drugan, (Skolnick et al. 1986

۲-۲-۱ تشکیلات هیپوکمپ

تشکیلات هیپوکمپ در حاشیه قشر خاکستری مغز و در بخش پایین تر سطح داخلی نیمکره ها تکامل می یابد.این تشکیلات قوسی شکل هستند که از سوراخ درون بطنی به انتهای شکمی شاخ تحتانی بطن جانبی امتداد می یابد. در واقع ، تشکیلات هیپوکمپی از نوار خمیده قشر قدیمی تشکیل شده که وجه مقعر آن توسط شیار کوروئیدی محدود شده و وجه محدب آن از طریق چین پاراهیپوکمپ با بخش وسیعی از قشر جدید مخلوط می گردد.حدود ساختارها در تشکیلات هیپوکمپ در نوشته های مختلف تفاوت دارد.این ساختارها شامل بخش های زیر هستند:

۱.

Indusium griseum

۲.

Gyrus fasciolaris

۳.

Dentate gyrus,Cornu ammonis,Subiculum

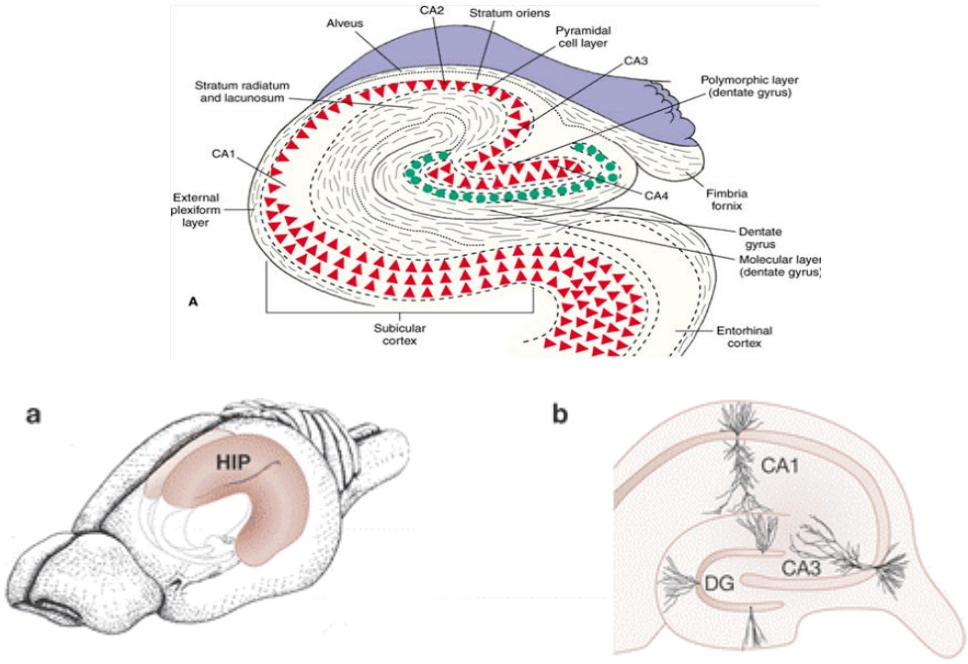
۴.

Uncus

(Williams 1975)

۱-۲-۲-۱ هیپوکمپ

هیپوکمپ یک برجستگی منحنی شکل به طول ۵سانتی متر می باشد که در سراسر طول سقف شاخ تحتانی بطن جانبی امتداد می یابد .در شکل ۱-۱ هیپوکمپ توسط نوع خاصی از قشر مخ پوشیده می شود که این ناحیه شامل شکنج دندانه ایی و شاخ آمون بوده و از سطح شکمی در امتداد قسمتی از سابیکولوم و چین پاراهیپوکمپ امتداد می یابد.هیپوکمپ یک چین قشر قدیمی است که در خودش فرو می رود، بنابراین سطح سلولهای پوششی محدب و سطح بطنی آن عمیق ترین لایه است.این لایه شامل دسته رشته های میلین دار بنام حفره یا Alveus می باشد .آکسونهای کانال در سطح خلفی متمرکز شده اند و نوار فورنیکس[۱] را تشکیل می دهند.



شکل ۱-۱ نواحی مختلف هیپوکمپ در انسان(شکل بالا) و در رت(شکل پایین) (Knowles 1992)

[۱] Fornix

۲-۲-۲-۱ زیر نواحی هیپوکمپ

هیپوکمپ در سال ۱۹۲۶ بوسیله Lorent de No به زیر نواحی CA1,CA2,CA3,CA4 تقسیم شده است.(CA مخفف شاخ آمون) این نواحی در موش صحرایی توسط Blackstad مشخص شده اند.

CA1 یک ناحیه بزرگ در مجاورت سابیکولوم است و نورونهای هرمی سه گوش در این ناحیه توزیع شده اند.در جوندگان نورونهای هرمی CA1 بصورت متراکم قرار دارند. CA2 در انسانها یک ناحیه مشخص بین CA1وCA2 وشامل نورونهای هرمی بزرگ و بیضی شکل است که بصورت متراکم قرار دارند.در جوندگان CA2 کوچکتر و نامشخص تر است.CA3 برروی خمیدگی هیپوکمپ در جاییکه شکنج دندانه ایی وارد می شود، قرار دارد و نورونهای آن شبیه CA1 بوده ولی تراکم کمتری دارد.این نورونها بوسیله انبوهی از فیبرهای خزه ایی سلولهای گرانولی شکنج دندانه ایی عصب دهی می شوند و از این جهت از ناحیه CA1 قابل تشخیص می باشند. ناحیه ایی که در داخل فرورفتگی شکنج دندانه ایی قرار دارد،CA4 نامیده می شود که امروزه بطور عموم ناف دندانه ایی نامیده می شود . تعداد بسیار کمی نورونهای بزرگ در این ناحیه توزیع شده اند.

Roseدر سال ۱۹۷۲ هیپوکمپ و سابیکولوم را به نواحی H1تا H5 تقسیم نمود.H1 از سابیکولوم تا CA1 امتداد می یابد .H2,H3 منطبق با CA2و قسمت بیشتری از CA3 است.نواحیH4, H5 شامل بخشهایی از CA3,CA4 می باشند.(Knowles 1992)

۳-۲-۲-۱ نواحی دیگر تشکیلات هیپوکمپ

نواحی قشری سطح شکمی و داخلی شکنج دندانه ایی ، یک برآمدگی از چین پاراهیپوکمپ تا شاخ آمون بنام سابیکولوم[۱] را تشکیل می دهد که و به ۴ ناحیه تقسیم می شود:

۱.

ناحیه پاراسابیکولوم

۲.

ناحیه پری سابیکولوم

۳.

ناحیه سابیکولوم

۴.

ناحیه پروسابیکولوم

شاخ آمون از نواحی دیگر تشکیلات هیپوکمپ بوده و انتهای باز آن در امتداد ناحیه پروسابیکولار و انتهای بسته آن با تقعر شاخ دندانه ایی در طرف دیگر مشخص می شود.شاخ آمون در مقطع عرضی تشکیلات هیپوکمپ به شکل حرف C دیده می شود و بوسیله لایه سلولهای هرمی فشرده قابل تشخیص است.

[۱] Subiculum

۴-۲-۲-۱ سلولهای هرمی

سلولهای هرمی هیپوکمپ نورونهای بیضی شکل یا مثلثی شکل با یک دسته از دندریت های قاعده ایی هستند که به داخل قشر اورینس[۱] کشیده شده اند و دسته ایی از دندریت های راسی که با دارا بودن ۱ تا ۳ انشعاب قابل تشخیص ، به داخل قشر شعاعی ، قشر حفره ایی و قشر ذره ایی کشیده شده اند.اجسام سلولی این سلولها با تراکم مختلف در قشر هرمی قرار گرفته اند. توزیع و پراکندگی قشر هرمی در انسان بخصوص در نواحی CA1 در مقایسه با جوندگان بیشتر است.در این ناحیه سلولهای هرمی با تعداد کمی، ارتباط آکسونی موضعی به نورونهای مجاور می فرستند که به احتمال زیاد ، اینتر نورونها هستند.

۵-۲-۲-۱ ورودی های هیپوکمپ

ورودیهای هیپوکمپ شامل مسیر هایی از قشر مغزی و نواحی زیر قشری هستند. ورودیهای قشری به هیپوکمپ شامل:

۱.

هیپوکمپ طرف مقابل همراه با فیبرهایی از نواحی هیپوکمپ همان طرف

۲.

شکنج دندانه ایی[۲]

۳.

سابیکولوم

۴.

قشر انتورینال[۳]

---

[۱] Oriental cortex
[۲] Dentate Gyrus
[۳] Entorhinal cortex

این فیبر ها آمینواسید های تحریکی آزاد کرده و بسیاری از پپتید ها نیز ممکن است همراه آنها آزاد شود.

ورودیهای نواحی زیر قشری شامل:

۱.

سپتوم

۲.

هیپوتالاموس

۳.

هسته رافه[۱]

۴.

لوکوس سرلئوس[۲]

این ورودیها نقش تنظیمی داشته و فعالیت هیپوکمپ را کنترل می نماید . ورودیهای سپتال هیپوکمپ محتوی استیل کولین و گابا هستند، در حالیکه لوکوس سرلئوس محتوی نوراپی نفرین و فیبرهای هسته رافه محتوی سروتونین می باشند. این نوروتراسمیتر ها آهسته تر عمل کرده و اثرات تونیک بیشتری برروی سلولهای هرمی هیپوکمپ در مقایسه با آمینواسیدهای تحریکی دارند.

[۴] Raphe nucleus
[۱] Lucos coeruleous

۶-۲-۲-۱ خروجی های هیپوکمپ

خروجی اصلی از هیپوکمپ ، اکسون سلولهای هرمی CA1 است که به سابیکولوم ، قشر انتورینال، هسته های جانبی سپتال، پیاز بویایی، هسته اکومبنس، آمیگدال و هیپوتالاموس می رسند. (Knowles 1992)

۳-۲-۱ سیستم سپتوهیپوکمپ

۱-۳-۲-۱ ارتباط سپتوم و هیپوکمپ

مشخص شده که مهمترین بخشی از مغز که در رفتارهای مرتبط با اضطراب نقش دارد ،سیستم لیمبیک است.سیستم لیمبیک از سه ناحیه ی اصلی هیپوکمپ ،آمیگدال و سپتوم تشکیل شده است.سپتوم از نظر آناتومیکی ارتباطات وسیعی با سایر بخشهای دستگاه لیمبیک داشته و مطالعات نشان می دهد که بهمراه هیپوکمپ و آمیگدال در تنظیم رفتارهای مرتبط با اضطراب نقش دارد ولی نقش آن کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است(Bernardini, Gu et al. 1991) . در سال ۱۹۷۷ ارتباط آناتومیکی سپتوم و هیپوکمپ به اثبات رسیده است. نشان داده شده است که این سیستم در کنترل رفتار های مربوط به اضطراب نقش دارد(Swanson and Cowan 1977) مطالعات نشان می دهد که آورانهای ناحیه سپتوم میانی در ناحیه DG و CA3 و به میزان کمتری در ناحیه CA1 ختم می شوند.نورونهای کولینرژیک به سلولهای هرمی شکل هیپوکامپ ، سلولهای گرانولی دندانه ایی[۱] وارد میگردند و منبع اصلی استیل کولین در هیپوکامپ می باشند(Coyle, McKinney et al. 1983).نورونهای گاباارژیک فقط به نورونهای رابط مهاری هیپوکامپ ختم میشوند. جایگاه ختم فیبرهای سپتوم در هیپوکامپ حاکی از این است که این فیبرها تاثیرات قابل توجهی براعمال هیپوکامپ دارند. فیبرهای کولینرژیک سپتوهیپوکامپ تاثیر تسهیلی براحتمال وقوع پتانسیل عمل در هر دو سلولهای هرمی ناحیه CA1 و سلولهای گرانولار ناحیه DG هیپوکامپ دارند.احتمالا" استیل

[۲] dentate granule cells

کولین برگیرنده های پیش سیناپسی نیز تاثیر می گذارد و اثر آن بستگی به این دارد که کدام گیرنده استیل کولین (موسکارینی یا نیکوتینی) فعال شود. استیل کولین از طریق فعال کردن گیرنده های موسکارینی پیش سیناپسی ، آزاد سازی استیل کولین را از پایانه های کولینرژیک کاهش می دهد.

تاثیرات گابا عمدتا" بر اینترنورونهای مهاری اعمال می شود. تاثیرات گابا مهاری است و از طریق فعال شدن گیرنده های $GABA_A$, $GABA_B$ اعمال میگردد. (Lopez, Miller et al. 1990).

۲-۳-۲-۱ نوروتراسمیتر های مهم سیستم سپتوهیپوکمپ

۱.

استیل کولین : از جمله نوروترانسمیتر های ارتباطی بین سپتوم و هیپوکمپ به شمار می رود. تخریب مسیر سپتوهیپوکمپ سبب کاهش استیل کولین استراز در سطح سلولهای هیپوکمپ می گردد (Janisiewicz, Jackson et al. 2004) . از طرف دیگر تحریک الکتریکی سپتوم میانی و تزیق TTX[1] به داخل آن، به ترتیب سبب افزایش و کاهش استیل کولین خارج سلولی هیپوکمپ می گردد.(Gorman, Pang et al. 1994) یافته های فوق نشان میدهد که منبع اصلی استیل کولین هیپوکمپ ، نورونهای مسیر سپتو هیپوکمپ می باشد.

۲.

گابا: این نوروتراسمیتر با اثر بر سیستم سپتوهیپوکمپ نقش مهاری القا می نماید. گیرنده های گابا در سپتوم و هیپوکمپ یافت شده اند که نشان دهنده وجود مسیر گاباارژیک در هر دو مسیر سپتوم به هیپوکمپ و در داخل خود سپتوم می باشد.(Weiner 1997) پایانه اکسونی نورونهای گاباارژیک سپتوم جانبی با جسم سلولی و دندریت نورونهای کولینرژیک سپتوم میانی ، سیناپس تشکیل داده و

[1] Tetrodotoxin