



دانشگاه تربیت معلم  
دانشکده علوم پایه- گروه زیست شناسی

پایان نامه جهت اخذ  
درجه کارشناسی ارشد رشته زیست شناسی علوم جانوری گرایش فیزیولوژی جانوری

**عنوان :**

اثرات داروهای هیستامینرژیک در Bed nucleus of the stria terminalis (BNST) رت ها در تست Elevated plus maze بر رفتارهای شبه اضطرابی

استاد راهنما:  
سرکار خانم دکتر شهربانو عریان

استاد مشاور:  
سرکار خانم دکتر رامش احمدی

نگارش:  
فاطمه خالقی ده آبادی

اسفند ۱۳۸۹

## فهرست مطالب

| عنوان   | صفحه |
|---|------|
| چکیده   | IV   |
| مقدمه   | ۱    |
| ۱-۱- سیستم لیمبیک                               | ۲    |
| ۲-۱- آمیگدال                                    | ۳    |
| ۱-۲-۱- نورواناتومی آمیگدال                      | ۳    |
| ۲-۲-۱- ارتباطات اورانها و ثابرنهای آمیگدال      | ۴    |
| ۳-۱- اضطراب                                     | ۶    |
| ۴-۱- ارتباط رفتاری بین استرس و اضطراب           | ۸    |
| ۱-۴-۱- تاثیرات نوراپی نفرین در BNST             | ۱۱   |
| ۲-۴-۱- سیستم دوپامینی در BNST                   | ۱۲   |
| ۳-۴-۱- سروتونین در BNST                         | ۱۳   |
| ۴-۴-۱- سیستم گلوتاماترژیک در BNST               | ۱۵   |
| ۵-۴-۱- اوپیوئیدها و BNST                        | ۱۸   |
| ۵-۱- ابعاد رفتاری اضطراب                        | ۱۹   |
| ۱-۵-۱- بیان رفتاری اضطراب                       | ۱۹   |
| ۶-۱- سیستم هیستامینرژیک                         | ۲۲   |
| ۱-۶-۱- متابولیسم هیستامین                       | ۲۳   |
| ۲-۶-۱- موقعیت آناتومیکی سیستم هیستامینرژیک      | ۲۴   |
| ۳-۶-۱- هسته (TM)                                | ۲۴   |
| ۴-۶-۱- آورانهای هسته (TM)                       | ۲۵   |
| ۵-۶-۱- الگوهای انشعاب یابنده نورونهای هیستامینی | ۲۶   |
| ۷-۱- رسپتورهای هیستامینی                        | ۲۸   |

|    |   |
|----|---|
| ۲۸ | ۱-۷-۱-رسپتورهای H <sub>1</sub> هیستامینی            |
| ۲۸ | ۲-۷-۱-مکانیسمهای هدایت سیگنال                       |
| ۳۰ | ۳-۷-۱-توزیع رسپتورهای H <sub>1</sub> هیستامین       |
| ۳۲ | ۴-۷-۱-رسپتورهای H <sub>2</sub> هیستامین             |
| ۳۲ | ۵-۷-۱-مکانیسمهای هدایت سیگنال                       |
| ۳۳ | ۶-۷-۱-گیرنده H <sub>2</sub> در سیستم عصبی مرکزی     |
| ۳۳ | ۷-۷-۱-عملکرد H <sub>2</sub>                         |
| ۳۴ | ۸-۷-۱-رسپتورهای H <sub>3</sub>                      |
| ۳۵ | ۹-۷-۱-اتورسپتور                                     |
| ۳۵ | ۸-۱-ساختار شیمیایی هیستامین                         |
| ۳۵ | ۱-۸-۱-آنتاگونیستهای هیستامین                        |
| ۳۶ | ۲-۸-۱-ساختمان شیمیایی پیریل آمین                    |
| ۳۶ | ۳-۸-۱-ساختمان شیمیایی رانیتیدین                     |
| ۳۷ | ۹-۱-نقش سیستم هیستامین در اعمال و رفتار سیستم مرکزی |
| ۴۱ | ۱-۲-حیوانات مورد آزمایش                             |
| ۴۱ | ۲-۲-کانول گذاری                                     |
| ۴۲ | ۳-۲-مواد ولوازم                                     |
| ۴۲ | ۴-۲-نحوه تزریق دارو ها در موش سالم                  |
| ۴۳ | ۵-۲-تست رفتاری                                      |
| ۴۵ | ۶-۲-برش مغزی  |
| ۴۶ | ۷-۲-گروههای آزمایشی                                 |
| ۴۸ | ۱-۳-۱-آنالیز آماری                                  |
| ۵۰ | نمودار ۱-   |
| ۵۱ | نمودار ۲-   |

|         |                     |
|---------|---------------------|
| ۵۲..... | نمودار ۳-           |
| ۵۳..... | نمودار ۴-           |
| ۵۴..... | نمودار ۵-           |
| ۵۵..... | نمودار ۶-           |
| ۵۶..... | نمودار ۷-           |
| ۵۷..... | نمودار ۸-           |
| ۵۸..... | نمودار ۹-           |
| ۶۰..... | ۴- بحث و تفسیر..... |
| ۶۹..... | ۵- پیشنهادات.....   |
| ۷۱..... | ۶- منابع.....       |

## چکیده

سیستم هیستامینرژیک مرکزی دارای تاثیرات تنظیمی بر رفتارهای شبه اضطرابی هم در حیوانات و هم در انسان است. این تاثیرات از طریق رسپتور  $H_1$  و  $H_2$  میانجیگری میشود. تست EPM (Elevated Plus - Maze) برای بررسی تاثیرات اضطراب زایی یا اضطراب زدایی داروها در جوندگان بکار میرود. شواهد نشان می دهند که فعالیت BNST (Bed nucleus of the stria terminalis) رفتار شبه اضطرابی را در انسانها و حیوانات تنظیم میکند. در مطالعه حاضر تاثیر تزریق داروهای هیستامینرژیک در BNST رت های نر نژاد ویستار بر رفتارهای شبه اضطرابی مورد مطالعه قرار گرفته است. بکارگیری هیستامین (0.5, 1, 2  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) به صورت دوطرفه به درون BNST، سبب افزایش (% open arm time) OAT و (open arm entries) OAE شد ولی تاثیری روی فعالیت حرکتی که نشان دهنده یک پاسخ اضطراب زدا است نداشت. تزریق دوزهای مختلف پیریل آمین، آنتاگونیست رسپتور  $H_1$  (5, 10, 20  $\mu\text{g}/\text{rat}$ )، به صورت دوطرفه، تاثیرات معنی داری بر پارامترهای شبه اضطرابی در تست مذکور نداشتند. تزریق دوزهای رانیتیدین، آنتاگونیست رسپتور  $H_2$  (5, 10, 20  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) به صورت دوطرفه به تنهایی نیز رفتارهای شبه اضطرابی را افزایش داد. پیش تیمار حیوان با پیریل آمین، آنتاگونیست رسپتور  $H_1$ ، (5, 10, 20  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) یا رانیتیدین، آنتاگونیست رسپتور  $H_2$ ، (5, 10, 20  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) پاسخهای اضطراب زدایی دوز موثر هیستامین (2  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) را معکوس کرد. نتایج نشان می دهد که هیستامین ممکن است رفتارهای شبه اضطرابی را در هسته BNST از طریق هر دو گیرنده  $H_1$  و  $H_2$  تعدیل کند.

کلمات کلیدی: هیستامین، پیریل آمین، رانیتیدین، اضطراب، BNST، Elevated Plus - Maze test، رت

## ۱-۱- سیستم لیمبیک

واژه لیمبیک از کلمه لاتین بنام لیمبوس (Limbus) گرفته شده است که برای اولین بار در سال ۱۸۷۸ توسط آناتومیست فرانسوی بنام بروکا (Broca) تعریف شده است. سیستم لیمبیک که از نظر تکاملی از سیستمهای قدیمی تر مغز به شمار می آید، جنبه های اساسی پردازش های هیجانی را برعهده دارد و اطلاعات هیجانی و انگیزشی (Emotional and motivative information) را برای سیستمهای جدیدتر مغز مانند قشر مخ فراهم میکند که رفتارهای پیچیده را تنظیم میکند. سیستم لیمبیک علاوه بر تنظیم میان حالتهای هیجانی که از طریق سیستم عصبی خودکار میاجیگری میشود، در فرایندهای حافظه و یادگیری نیز دخالت دارد. اعمالی که به سیستم عصبی خودکار میانجیگری میشود، در فرایندهای حافظه و یادگیری نیز دخالت دارد. اعمالی که با سیستم لیمبیک نسبت داده شده نتیجه پردازش و جریان اطلاعات در مدارهای عصبی ارتباط دهنده اجزای مختلف سیستم لیمبیک است. سیستمهای قشری آن که توسط بروکا تعریف شد شامل ساختارهای زیر است:

قشر بویایی، هیپوکامپ و قشرهای مجاور آن (قشرهایی که نوع متغییری بین ایزوکورتکس و آلوکورتکس هستند و شامل بخشهای عمده ای از ژيروسهای سینگولی، پاراهیپوکامپ و قسمت دمی قشر حدقه ای و قشر پیش پیشانی میانی هستند)، بخشی از قشر قطبی گیجگاهی، بخش بزرگی از قشر جزیره ای (insula cortex) بدون دانه و دانه دار نامنظم و ناحیه قاعده ای، جانبی آمیگدال (Basolateral amygdale) سیستمهای زیرقشری لیمبیک قسمتی از مجموعه آمیگدال (آمیگدال مرکزی (CeA)) هسته آکومبنس (nucleus accumbence (NA)) هیپوتالاموس، قسمتی از تالاموس و نواحی لیمبیک مغز میانی شامل ناحیه تگمنتوم شکمی (ventral tegmental area)، هسته رافه، ناحیه خاکستری دور قناتی. واژه مغز لیمبیک یا کناری (Limbic brain) در بر گیرنده این ساختارها و گسترشهای آنها تا مغز پیشین، مغز میانی و هیپوتالاموس است. این ساختارها تا حد زیادی معمولاً بوسیله مسیرهای دوطرفه به بهم مرتبط هستند.

## ۱-۲-۱-نورواناتومی آمیگدال

کمپلکس آمیگدال ساختار بادامی شکل است که در عمق لب گیجگاهی نیمکره های مغز، نزدیک به قطب گیجگاهی قرار دارد. اولین بار بوسیله بورداخ (Burdach) در اوایل قرن نوزدهم شناسایی شد (Sah, Faber, 2003). کمپلکس مذکور در عمق قلاب اونکوس (uncus) قرار گرفته و با انتهای پیشین شاخ پایینی بطن جانبی ارتباط دارد. در بالا، این کمپلکس بابخش پیشین هسته عدسی شکل و در پایین با شکنج نیم ماهی، شکنج اطراف (Ambines) و شکنج قلاب شکل (uncinatc) ارتباط دارد. انتهای پایینی خط انتهایی (Steria terminalis) نزدیک کمپلکس آمیگدالوئید واقع است (Singb; 1997). کمپلکس آمیگدال به سه گروه تقسیم شده است که عبارتند از:

الف) بخش قاعده ای - جانبی (Basolateral) یا عمقی که شامل هسته های جانبی، هسته قاعده ای و هسته قاعده اضافی (Accessory basal nucleus) می باشد. هسته جانبی خودبه سه بخش پشتی جانبی، شکمی جانبی و میانی تقسیم می شوند. هسته قاعده ای شامل بخشهای دمی و راسی می باشد. به طور کلی این بخش از آمیگدال با جسم مخطط، تالاموس و قشر مغز رابطه دارد که در تجزیه و تحلیل اطلاعات حسی در گیر می باشد و اعمال ارادی وابسته به لوبهای پیشانی و گیجگاهی را وساطت میکند (Sah, Faber, 2003).

ب) بخش کورتیکال: که شامل هسته کورتیکال و هسته های بویایی جانبی (Lateral Olfactory) و فرعی بویایی (Accessory Olfactory) است. هسته کورتیکال در بخش راسی آمیگدال و شامل هسته های جلویی و پشتی است. این بخش اساساً با هیپوتالاموس، هسته های احشایی مرکزی و پیاز بویایی ارتباط دارد و احتمالاً اعمال اتونومیک یا خودکار را وساطت می کند.

ج) سلولهای هسته های مرکزی و میانی: که هسته مرکزی آمیگدال را تشکیل می دهد، در بخش میان پشتی آمیگدال واقع شده است. این ساختار قبلاً جزء ناحیه کورتیکال بوده ولی به دلیل ویژگیهای مشترک هیستوشیمیایی بین این بخش و مرکزی (CEA (Central amygdal) که از هسته کورتیکال مجزا است، تقسیم بندی جدیدی در نظر گرفته شده است. CEA چهار زیر هسته دارد که شامل کپسولار (Capsular) جانبی، داخلی میانی، میانی و هسته مرکزی می باشد که با هیپوتالاموس و ساقه مغزی ارتباطاتی گسترده دارد. بنابراین می تواند اعمالی چون

تنفس، گوارش و ضربان قلب را وساطت نماید، همچنین این بخش با نواحی ارتباطی گیجگاهی مغز ارتباط داشته و می تواند اطلاعات حسی را از این نواحی دریافت کند (Sah p, Faber; 2003)

د) آمیگدال گسترده (Extended): سلولهای هسته ای مرکزی و میانی که هسته مرکزی آمیگدال را تشکیل می دهد، رو به عقب در امتداد خط پایانی منتشر هستند، همراه با این گسترش به آمیگدالی گسترده موسوم می باشد. آمیگدالی گسترده شامل قشر هسته آکومبوس، هسته مرکزی آمیگدال و هسته تحتانی خط انتهایی Bed nucleus of the stria terminalis (BNST) می باشد (Heimer, Alheid; 1991).

و) علاوه بر سه گروه هسته یاد شده باقیمانده هسته های آمیگدال شامل هسته های ناحیه آمیگدال جلویی (Anterior Amygdal Area (AAA) و ناحیه هیپوکامپی - آمیگدالی Amygdal hippo campalarea AHA و همچنین هسته Intercalated می باشد. هسته ۱ گروهی کوچک از نورونها هستند که قسمتهای مختلف آمیگدال را جدا می کنند و بین کمپلکس جانبی - قاعده ای و هسته مرکزی عمل می کنند (Sah p, Faber; 2003).

### ۱-۲-۲-ارتباط آورانه و وابرانهای آمیگدال:

اطلاعات مربوط به ارتباطات آورانه و وابرانهای آمیگدال ناشی از تزریق ردیابها به نواحی مختلف آمیگدال، قشر مخ و نواحی زیر قشری است. این اطلاعات مشخص کرده اند که هسته های آمیگدال ورودیهایی را از نواحی مشخص مغزی دریافت می کند (Pitkanen A; 2000, Kruttek JE; 1997). همچنین خروجیهای وابران آمیگدال به نواحی گوناگونی از قشر و زیر قشر می روند (Kruttek JE; 1978, Davidson, R.J., (2002)). مطالب راجع به ارتباطات کمپلکس آمیگدال بسیار زیاد و پیچیده است در اینجا آورانه و وابرانهای اصلی آمیگدال به صورت خلاصه آورده شده است.

آورانه های آمیگدال را می توان در دو گروه به صورت جداگانه بررسی کرد:

۱- آورانه هایی که از نواحی قشری و تالاموس وارد آمیگدال می شوند.

۲- آورانه هایی که از هیپوتالاموس و ساقه مغز وارد آمیگدال می شوند.



ورودیهای کورتیکالی و تلاموسی اطلاعات حسی را از نواحی حسی و ساختارهای مرتبط با سیستمهای حافظه وارد آمیگدال می کنند. منبع اصلی اطلاعات حسی که وارد آمیگدال می شوند از کورتکس مخ منشأ گرفته اند، این ورودیها گلوتاماترژیک هستند و به صورت برجسته ای از لایه ۵ کورتکس نورونهای هرمی شکل منشأ می گیرند. اغلب این پروجکشنهای کورتکسی از نواحی ارتباطی منشأ می گیرند و اطلاعات پردازش شده را توسط ارتباطات کورتیکو-کورتیکالی که در کورتکس حسی اولیه هستند منتقل می کنند. آمیگدال همچنین از مناطق حسی ورودیهای حسی را دریافت می کند که شامل نواحی بویایی، بینایی، شنوایی، چشایی، احشایی و حس پیکری است.

ورودیهای بویایی از برجستگیهای بویایی اصلی و فرعی (پیاز بویایی) و کورتکس حسی اولیه آن منشأ می گیرند. ورودیهای حس پیکری، تعدادی از ورودیها هستند، که به طور مستقیم از نواحی حس پیکری اولیه به آمیگدال می روند. این ورودیها به هسته های مرکزی، قاعده ای و جانبی آمیگدال وارد می شوند (Uchiyama H; 2008). همچنین اطلاعاتی از ناحیه حس پیکری به آمیگدال می روند که پیشنهاد شده این اطلاعات در انتقال اطلاعات درد نقش دارند (Sah p, Faber; 2003).

نواحی حسی اولیه چشایی و احشایی نیز ورودیهایی را به بخش خلفی آمیگدال جانبی، بخش خلفی هسته های قاعده ای و هسته های مرکزی می فرستند. اطلاعات فرستاده شده از ناحیه اولیه حس چشایی و احشایی از طریق ساختارهای زیر کورتکسی و زیر کورتکسی در کمپلس آمیگدال با یکدیگر ادغام می شوند. (Rosen JB; 2006) از بخش چشایی تلاموس نیز ورودیهای به بخشهای جانبی، قاعده ای و بخش جانبی هسته مرکزی آمیگدال فرستاده می شوند. هسته های پارابرانشیال (Parabranchial) که ورودیهایی را از هسته های منزوی دریافت می کنند و نیز ورودیهایی را به بخش مرکزی آمیگدال می فرستند (Rosen JB; 2006). حس های بینایی و شنوایی نیز اطلاعاتی را به آمیگدال می فرستند از آنجائیکه این اطلاعات بیشتر از نواحی ارتباطی فرستاده میشوند تا کورتکس حسی اولیه، به نظر می رسد به طور ویژه ای در طی ترس شرطی شده دخیل باشد (Uchiyama H; 2008).

هسته آمیگدال ورودیهای گسترده ای به کورتکس، هیپوتلاموس و ساقه مغز دارد. به طور کلی ورودیهای آمیگدال به نواحی حسی کورتکس جزئی می باشد و از نواحی سطحی و قاعده ای جانبی آمیگدال منشأ می

گیرند. کمپلکس قاعده ای جانبی ورودیهایی به هیپو کامپ کورتکس پره فرونتال، هسته آکومبنس و تالاموس می فرستد، که تصور می شود این وابرانها از نورونهای هرمی شکل منشأ گرفته و گلوتاماترژیک می باشند Pitkanen (A. Ylinen A;2000).

فعالسازی هسته های مرکزی آمیگدال سبب ایجاد پاسخهای اتونومیکی می شود که بوسیله ساقه مغز یا هیپوتالاموس تحریک می شوند (Pitkanen A;2000) که تحریک هیپوتالاموس به صورت غیر مستقیم و از طریق (BNST) (Bed nucleus Of stria terminalis) است. علاوه بر این هر دوی آمیگدال مرکزی و BNST ورودیهایی گسترده ای از مناطق پایین تر که اغلب منوآمینرژیک و کولینرژیک هستند را دریافت می کنند که شامل مسیرهای نورآدرنرژیک لوکوس سرلئوس، دوپامینرژیک Substantia nigra و ناحیه تگمتموم شکمی (VTA)، سروتونرژیک هسته رافه و کولینرژیک هسته basalis می باشند (Pare D, et al; 1995, Kruttek JE;1978).

### ۱-۳-اضطراب

اضطراب یکی از شایع ترین اختلالات روانی است که تعداد زیادی از افراد جوامع مختلف را مبتلا می سازد. اضطراب عبارتست از یک پاسخ عمومی به یک تهدید یا کشمکش درونی، ناشناخته، غیر دقیق و ذهنی است که خبر از خطری قریب الوقوع می دهد و موجود را برای مقابله با تهدید آماده می کند. اضطراب به عنوان یک حالت روحی (احساس ناراحت کننده و مبهم ترس، وحشت یا خطر با منشأ ناشناخته است (Gross & Hen; 2004).

اضطراب یک احساس ناراحت کننده است که خطری نامعلوم و مبهم را تداعی می کند. این حالات ذهنی که همه ما بارها تجربه کرده ایم با علائم جسمی و بدنی مانند فشردگی قفسه سینه، احساس تنگی و فشردگی در گلو، اشکال در تنفس، طپش قلب، گیجی، آشفتگی روانی و عرق کردن همراه است (Bueno CH et al;2005).

از دیدگاه فیزیولوژیک، اضطراب واکنشهای پیچیده ای هستند که به دنبال آبخاری از حوادث بیوشیمی و آندوکرینی بوسیله استرسورها در نتیجه رقتارهای کوتاه مدت و بلند مدت شروع می شوند. ترس، در اثر خطر واقعی، خارجی، شناخته شده و عینی ایجاد می شود. ترس یادگیری شده بعنوان یک پاسخ به محرک تهدیدی واضح و روشن در نظر گرفته میشود مانند گریختن. در حالیکه اضطراب یا ترس یادگیری نشده بعنوان یک حالت

طولانی، بادوام و یک پاسخ ذاتی استنباط میشود. در بیش از دو دهه اخیر، مدارکی ثابت کرده اند که BNST بعنوان یک ساختار اساسی در تنظیم پاسخ استرس و اضطراب است (Walker, Toufexis & Davis, 2003; Choi et al, 2008). آمیگدال گسترده شامل انواع ساختارهای لیمبیک و مغز جلویی قاعده ای شامل Bed nucleus of the stria terminalis (BNST) است که شباهتهای ساختاری با CeA (Central Amygdala) دارد. از نظر آناتومیکی به دو بخش anterior و posterior توسط فیبرهای Stria terminalis تقسیم می شود، و به این سبب BNST نامیده شده است که در شیار انتهایی (Stria terminalis) واقع شده است. دسته جلویی به نظر می رسد که در تعادل انرژی تخصص یافته باشد و گروه عقبی بیشتر در واکنشهای تولید مثل و دفاع همکاری می کند. تقسیمات بیشتر منجر به ایجاد زیر گروههای Lateral و Medial می شود (Swanson et al, 1989). یکی از مناطق BNST، lateral است که مخصوصاً در مطالعه اضطراب با پاسخهای رفتاری به محرک استرس زا یا اضطراب زا همکاری می کند (Casada & Dafny, 1992).

BNST شبیه CeA قویا بوسیله Basolateral amygdala (BLA) عصب دهی می شود و به جریان ساقه مغزی که رفتارهای وابسته به اضطراب و ترس رامیانجیگری می کند، ورودی ارسال می کند (Fanselow, et al; 1999). مطالعات گوناگونی نشان داده است که CeA در تنظیم پاسخهای ترس مخصوصاً ترس شرطی شده اساسی است (Werka Skår & Ursin; 1978, Rosen; 2004). بر پایه ارتباطات آناتومیکی بین BNST و آمیگدال به نظر می رسد BNST در تنظیم رفتاری ترس ضروری تر باشد. BNST در تعدیل پاسخ رفتاری به استرس غیر قابل کنترل می تواند مهم باشد (Hammack, et al; 2004). پاسخ ترس به محرک شرطی شده طولانی مدت (Waddell, Morris & Bouton, 2006); مانند پاسخهای افزایش دهنده Startle<sup>1</sup> را باعث میشود (Lee & Davis; 1997). بعلاوه درمان در رتھایی که از داروهای اضطراب زا استفاده شده است افزایش فعالیت Fos<sup>2</sup> در BNST را نشان داده است (Singewald, Salchner & Sharp; 2003). Davis و همکارانش پیشنهاد کرده اند CeA پاسخ سریع سیستم به محرک مشخص و شناخته شده را میانجیگری می کند و هنگامیکه تهدید برطرف شد، رفتار ترس نیز خاتمه می یابد.

---

۱- ایجاد یک رفلکس کوتاه مدت (از جا پریدن) که بطور کلاسیک برای اندازه گیری ترس شرطی شده بوسیله یک محرک طبیعی از قبیل نور (light) (conditioned stimulus, CS) و بطور ثابت بایک محرک ملال آواز قبیل شوک (unconditioned stimulus) همراه می شود

۲- مارکری برای فعالیت نورونی

این پاسخ می تواند برای حرکت و دوری حیوان از خطر در عملکردهای رفتاری معمولی مورد توجه قرار بگیرد. از طرف دیگر میتواند BNST در پاسخ کندتر سیستم که بوسیله حالت‌های منتشر استرس زا یا تهدیدهای غیر قابل پیش بینی فعال می شود درگیر شود. وقتی این سیستم کند، بعداً فعال می شود و محرک خاتمه می یابد، تاثیر رفتار به طور طولانی ادامه پیدا می کند. این حالت نگهداری و حفظ استرس یا پاسخ رفتاری نگرانی، اضطراب نامیده میشود (Walker et al., 2003). شکل ۱-۱

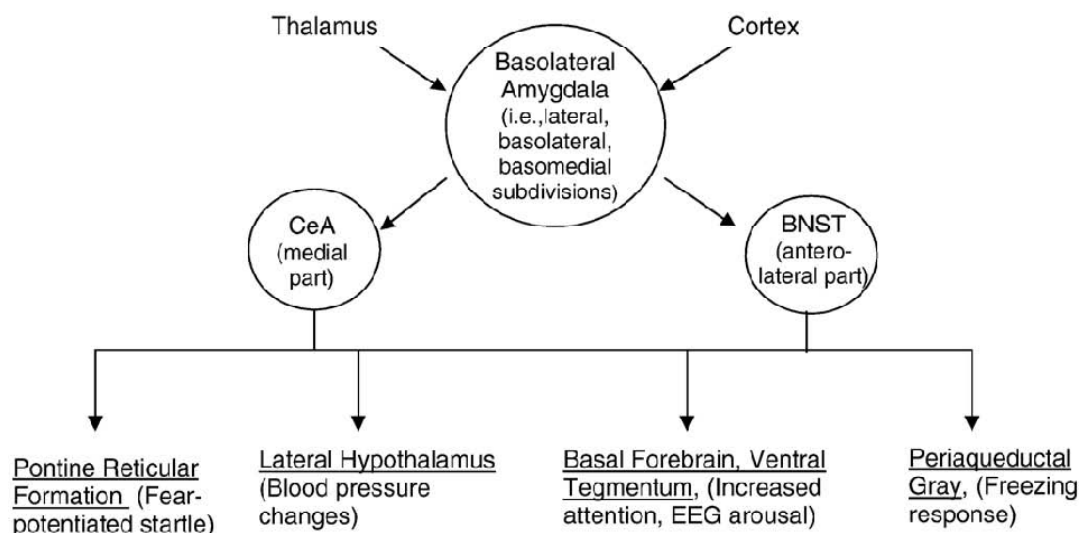
#### ۱-۴-ارتباط رفتاری بین استرس و اضطراب

بر اساس مطالعات بسیار زیاد کلینیکی و رفتاری بیش از دو دهه گذشته، ارتباط قوی بین استرس و اضطراب وجود دارد. (Abelson, Khan, Liberzon & Young, 2007) این یافته ها پیشنهاد می دهد که در معرض حوادث استرس زا قرار گرفتن، در سبب شناسی ناهنجاری اضطراب مهم است. BNST می تواند بین استرس و اضطراب ارتباط فراهم کند. برای مثال مطالعه ای نشان داده است که استرس طولانی در رت‌ها می تواند آزاد سازی CRH در BNST را ۵۰٪ در مقایسه با رت‌های کنترل افزایش دهد. بعلاوه استرس طولانی باعث تغییرات نوروپلاستیک از قبیل افزایش در حجم، طول دندریت و آرایش درختی (arborization) دندریتی در BNST شود (Vyas et al., 2008; Pego Bernal & Chattarji, 2003).

این اطلاعات پیشنهاد می دهد که استرس می تواند منجر به تغییرات عملکردی ناهنجار در BNST شود و اینکه این ناهنجاری می تواند در اضطراب طولانی انسانها مورد توجه قرار بگیرد. وقتی ارگانیزم در معرض استرس قرار می گیرد، گلوکوکورتیکوئیدها خصوصاً کورتیزول بوسیله غده های آدرنال ترشح می شود و ارگانیزم را برای هموستاز دفاع آماده می کند. ترشح گلوکوکورتیکوئیدها (شامل کورتیزول) بوسیله محور HPA هماهنگ می شود که برای تنظیم هورمونی، اتونومیک و پاسخهای رفتاری عمل می کند. مخصوصاً کنترل مرکزی ترشح گلوکوکورتیکوئید بوسیله نورونهای ترشح کننده در هسته های پارا و نتریکولارهیپوتالاموس (PVN) تنظیم می شود. تحریک نورونهای PVN توسط استرس، هورمونهای استرس شامل corticotropin-releasing hormone (CRH) را به سوی هیپوفیز ترشح میکند که در نتیجه آزاد سازی adrenocorticotrophic hormone (ACTH) را موجب میشود که خود سنتز و ترشح گلوکوکورتیکوئیدها توسط کورتکس آدرنال را باعث می شود. بنابراین PVN یک

تنظیم کننده مرکزی مهم در محور HPA است (Herman et al., 2003). مطالعات گوناگون پیشنهاد داده است که BNST یکی از ساختارهای است که پاسخ HPA راهنگام قرار گرفتن در معرض استرسور میانجیگری می کند. برای مثال، تحریک مستقیم BNST فعالیت HPA را افزایش می دهد (Dunn; 1987). تخریبهای BNST، استرس القا کننده ACTH را کاهش می دهد و ترشح کورتیکوسترون را کم می کند (Herman, Cullinan & Watson; 1994, Choi et al., 2007). علاوه BNST حاوی سطوح بالای پپتیدهای استرس، شامل CRH است که به PVN ارسال می کند (Dong & Swanson; 2004). این اطلاعات این فرضیه را ثابت می کند که BNST خصوصاً عملکرد تحریکی استرس در PVN را تنظیم می کند. علاوه در معرض استرس قرار گرفتن می تواند BNST را فعال و ترشح CRH را بدنال استرس طولانی و اعمال مزمن کورتیکوسترون، افزایش دهد (Makino, Gold & Schulkin; 1994, Makino et al., 1995). بنابراین باید انتظار داشت که آسیبهای BNST ترس بالقوه Startle را آسیب زند (Pego et al; 2008; Vyas et al., 2003) Bernal & Chattarji; 2003) ولی (Hitchcock و Davis ;1991) نشان دادند که تأثیری روی ترس بالقوه Startle بعد از اینکه BNST الکتریکی تخریب شده نداشته است (Davis و Lee; 1997). بایستی که سه معیار وضابطه، قبل از اینکه منطقه ای مغزی، بعنوان جایگاه اصلی رسپتور، که تأثیرات CRH روی startle را میانجیگری میکند شناخته شود، را در نظر گرفت. ابتدا تخریبهای منطقه کاندید شده بایستی CRH افزایش یافته startle را بلوک کند. دوماً CRH تزریق شده مستقیماً به این منطقه بایستی، دامنه Startle را افزایش دهد. سوماً تزریقات آنتاگونیست رسپتور CRH به منطقه کاندید شده بایستی تأثیرات تزریقیهای CRF درون صفاقی را بلوک کند. بر اساس توزیع شناخته شده رسپتورهای CRH مرکزی توانایی مناطق مغزی مختلف برای مواجهه با این معیارها ارزیابی شد. مناطق آزمایش شده بعنوان مثال، سپتوم میانی (جانبی) هیپوکامپ پستی و شکمی، BLA، CEA، BNST بودند. تنها منطقه ای که با تمام این سه معیار مطابقت داشت، BNST بود. برای مثال تخریبهای آسیب رسان به BNST (نه سپتوم، هیپوکامپ، BLA و CEA) کاملاً Startle افزایش یافته را بلوک می کند به همان صورت که تزریقات  $\alpha$ CRH به داخل BNST، کاملاً Startle افزایش یافته را بلوک می کند. تزریقات مستقیم CRH به BNST، دامنه Startle را در دوزهایی بسیار کمتر از آنچه که با اعمال درون صفاقی آنها نیاز است (80 versus 1000 ng) افزایش می دهد (Walker, D. L. & Davis, M; 1997).

تخریبهای BNST فعالیت Fos در PVN را کاهش میدهد و سطوح پلاسمایی ACTH را نیز کاهش میدهد که نشان دهنده نقش حیاتی آن بعنوان یک تعدیل کننده فعالیت محور استرس است. بعلاوه برای تنظیم عملکرد محور HPA بر حسب اینکه ارگانوسمهادر معرض یک استرسور طولانی یا حاد باشد متفاوت است و این نشان میدهد که تغییرات جریان میکرونی BNST تاثیر عمیقی روی عملکرد محور HPA داشته است (Choi et al;2008). استفاده از اتانول (از طریق راههای گوناگون) FOS را در نوروهای BNST فعال می کند (knapp et al;2001). کم کردن رسپتورهای اوبیوئیدی در BNST اجتناب از هروئین را مشکل می سازد (walker et al;2000). مدارک نشان میدهد که BNST بیشتر در ترس یادگیری نشده مسئول باشد در حالیکه آمیگدال در ترس یادگیری شده با محرک اختیاری درگیر میشود (Waalker et al; 2003). تخریبهای BNST افزایش در ACTH پلازما و کورتیکوسترون القا شده توسط شوک پا را کاهش میدهد (Gray et al;1993) خصوصا آسیبهای BNST که موجب کاهش mRNA، CRH در PVN میشود (Herman et al; 1994)، در مطالعات رفتاری تزریق CRH مستقیما به BNST، پاسخ Startle را افزایش میدهد و تخریبهای BNST قدرت Startle ایجاد شده توسط تزریق درون صفاقی CRH را بلوک میکند (Lee,Davis;1997). تزریقات غیر اختصاصی آنتاگونیست CRF تاثیرات شبه اضطراب زدا و ضد استرس را ایجاد میکند از قبیل: کاهش رفتار دفاعی (Greenwell et al;2004)، کاهش افسردگی شرطی شده و کاهش استرس القا کننده ناهنجاریهای قلبی عروقی (Nijssen et al. 2001). ثابت شده است که BNST در طول ترک اعتیاد به مورفین فعال می شود و بلوک رسپتور بتا آدرنرژیک فعالیت BNST بیان کننده رفتار ترک اعتیاد را کاهش میدهد (Aston-Jones et al;1999). جدیداً ثابت شده که بلوک رسپتورهای بتا یا آلفا آدرنرژیک در BNST استرس القا شده واکنش رفتاری در Elevated plus-maze را کاهش می دهد (Cecchi et al;2001). مدارکی وجود دارند که نشان می دهند که BNST در استرس القا شده فعالیت محور HPA نقش دارد و بلوک رسپتورهای آلفا آدرنرژیک و نه بتا آدرنرژیک استرس القا شده توسط ترشح ACTH را کاهش میدهد (Cecchi et al;2001). به هر حال مدارکی برای امکان عملکرد مهارتی BNST وجود دارد. پیشنهاد شده است که BNST و مناطق وابسته به منطقه Pre-Optic Area (منطقه پیش بصری) فعالیت HPA را از طریق پروجکشنهای GABAergic مهارتی به PVN مهار میکند (Herman, Cullinan;1997).



شکل ۱-۱: BNST و CeA از نظر آناتومیکی، نوروشیمیایی، سیتوشیمیایی و جنین شناسی شبیه یکدیگر هستند (Alheid;1995). این دو منطقه مغزی ورودیها را از BLA در یافت می کند و به اهداف پایینتر که بسیاری از نتایج الکتروفیزیولوژیک رفتاری ترس و اضطراب است منجر می شود که بعضی از آنها نشان داده شده است. کمپلکس BLA ورودی حسی را از مناطق مختلفی شامل هسته های مختلف تالاموس و مناطق کورتکسی در یافت می کند اگر این اطلاعات بعنوان یک سیگنال تهدیدی (مثلا در نتیجه شرطی سازی) باشد به تقسیمات میانی CeA و همچنین BNST که به ترتیب مجموعه ای از مناطق هدف (که در اینجا نشان داده شده است) ارسال می کند که رفتارهای همکار با ترس را تعدیل می کند. فلشها ارتباطات عملکردی را نشان میدهد و پروجکشنهای تک سیناپسی را نشان نمی دهد.

#### ۱-۴-۱- تأثیرات نوراپی نفرین (NE) در BNST

یکی از اهداف اصلی و عمده عصب دهی نورآدرنژیک در مغز، BNST است مخصوصاً زیر واحدهای Medial, Ventrolateral (Swoanson, Hartman et al;1975, Phelix;1992).

اغلب عصب دهی نورآدرنژیک BNST از لوکوس سرولتوس (LC) و گروههای سلولی نورآدرنژیک مغزی  $A_1, A_2$  منشأ میگیرد (Aston-Jones;1999). تمام این گروههای سلولی نورآدرنژیک بوسیله استرس فعال میشوند و تماماً در ترشح NE اندازه گیری شده در BNST در طول استرس بی تحرکی سهم

است. (Lachuer;1991, Serova;1999). تزریق سیستمیک آگونیست  $\alpha_1$ ، فنیل افرین، کاهش وابسته به دوز در جستجوی بازوی باز را تولید میکند (Handley, Mithani et al;1984)، در حالیکه اعمال سیستمیک آنتاگونیست رسپتور  $\beta$ ، پروپرانول تغییرات استرس ایجاد شده پایدار را در رفتار جانور در EPMZ جلوگیری میکند (Gorman, Dunn;1993). بلوک رسپتورهای  $\alpha_1$  در BNST استرس القا شده فعالیت ترشحی ACTH را کاهش میدهد اما بلوک رسپتورهای بتا، تاثیری ندارد، بنابراین استرس القا شده آزاد شدن NE درونی در BNST روی رسپتورهای آلفا، در تسهیل فعالیت HPA عمل میکند. ماده احتمالی برای تسهیل محور HPA بوسیله BNST که بوسیله مطالعات آناتومیکی پیشنهاد شده است، دسته ای از نورونهای CRF در Ventral BNST است که مستقیماً به هسته های Paraventricular و Parvo cellular ارسال می شود (Phelix et al;1994). مطالعات نشان دهنده تاثیر مهاری BNST روی محور HPA است. گزارش شده است NE در توقف فعالیت BNST نقش دارد (Sawada, Yamamoto;1981). از آنجاییکه تعدیل نورآدرنژیک فعالیت HPA در BNST فقط از طریق رسپتورهای  $\alpha_1$  اعمال میشود، بنابراین قرار دادن در معرض ترس شرطی شده، ورودیهای نورآدرنژیک به BNST در رتھا را فعال میکند. خالی کردن (دشارژ کردن) محتوای نور آدرنژیک در BNST، پاسخهای رفتاری ترس شرطی شده را آسیب میرساند (Onaka, yagi;1998). بعلاوه تزریقات آنتاگونیست بتا آدرنژیک یا آگونیست آلفا آدرنژیک، کلونیدین به داخل BNST، اجتناب حاد و بیوفید در رتھا را تضعیف میکند. همچنین اعمال سیستمیک آنتاگونیست بتا آدرنژیک، پروپرانول، در BNST القای قوی FOS را کاهش میدهد و بروز رفتار ناشی از ترک کردن حاد مورفین را کاهش میدهد. (Aston-Jones;1999)

#### ۱-۴-۲- سیستم دوپامینی در BNST

قبلاً گزارش شده که BNST ورودیهایی به (VTA (ventral tegmental area ارسال مینماید و در تحریک نورونهای دوپامینی VTA ضروری است (Georges and Aston-Jones, 2001, 2002). نورونهای تحریکی ورودی برای تنظیم تحریک پذیری BNST در کنترل مرکزی سیستم اتونومیک مانند اطلاعات ورودی سوء مصرف مواد و میانجیگری پاسخهای استرسی، مهم هستند (Egli et al, 2007). به دلیل اینکه اطلاعات ورودی راههای استرس را بایکدیگر ادغام میکند، در نتیجه هر دو خروجی استرسی و راههای پاداشی را تنظیم میکند (Herman and Cullinan; 1997, Georges and Aston-Jones; 2002). بعلاوه مهار انتقال تحریکی سریع در BNST بوسیله تزریق آنتاگونیست رسپتور AMPA پاسخهای اضطرابی را کند می کند و نشان می دهد که تنظیم انتقال گلو تاما ترژیک در این منطقه یک هدف



مهم برای تحریک اضطرابی یا ضد اضطرابی است. اطلاعات نشان می‌دهد که عصب دهی گلوتاماترژیک از BNST به VTA وجود دارد و یک میانجیگری تحریکی قوی روی نورونهای DA توسط رسپتورهای گلوتاماترژیک AMPA, NMDA وجود دارد (Georges, Astone-jones 2002). پتانسیلهای گلوتاماترژیک در آمیگدال گسترده در رفتارهای شبه اضطرابی و تاثیرات داروهای اعتیادآور درگیر میشود. GABA تمام انواع نورونها در BNST رامهار میکند (Egli, Wind; 2003) و وایرانهای BNST به مناطق ارسال کننده شامل تحریک نورونهای دوپامینی در VTA را کاهش میدهد. دوپامین ممکن است بوسیله تنظیم انتقال گلوتاماترژیک در BNST عمل کند (Kash; 2008). مطالعات مختلف ثابت کرده اند که CRF عملکرد نورونهای دوپامینرژیک را در VTA تنظیم میکند، بعلاوه BNST یکی از این منابع CRF در VTA است. BNST یک تاثیر قوی در تحریک نورونی VTA دوپامینرژیک دارد بعلاوه به هیپوتالاموس جانبی و PVN، مناطقی که در تعدیل اضطراب نیز نقش دارند فیبر ارسال می کند. مطالعات گوناگونی پیشنهاد میدهد که فیبرهای دوپامینی، نورونهای حاوی CRF در BNST را مورد هدف قرار میدهد (Phelix et al 2006; Meloni et al; 1994). دوپامین می تواند انتقال تحریکی در BNST را از طریق تحریک مشخصی از نورونهای دوپامینی افزایش دهد و موجب شود آنها CRF را آزاد کنند که بعنوان یک تنظیم کننده انتقال گلوتاماترژیک شناخته می شود (Ungless et al; 2003; Liu et al; 2004). بلوک آنتاگونیست CRF-1 توانایی دوپامین در جهت انتقال تحریکی را افزایش می دهد و پیشنهاد می دهد که دوپامین از سیستمهای سیگنالینگ CRF-1 اندورژنوس برای القای این تاثیر استفاده می کند. باید توجه داشت که دوپامین می تواند آورانهای CRF خارجی را در پلاریزه کند. CeA انتقال گلوتاماترژیک را افزایش می دهد که ترکیب اساسی در رفتار شبه اضطرابی است (Walker and Davis, 2008). بعلاوه Urocortin I آنتاگونیست اندورژنوس رسپتور CRF، انتقال خودبخودی در رفتارهای مشابه را افزایش می دهد. عملکردهای مشابه در CeA و Medial nucleus و سپتوم جانبی دیده شده است (Liu et al; 2004).

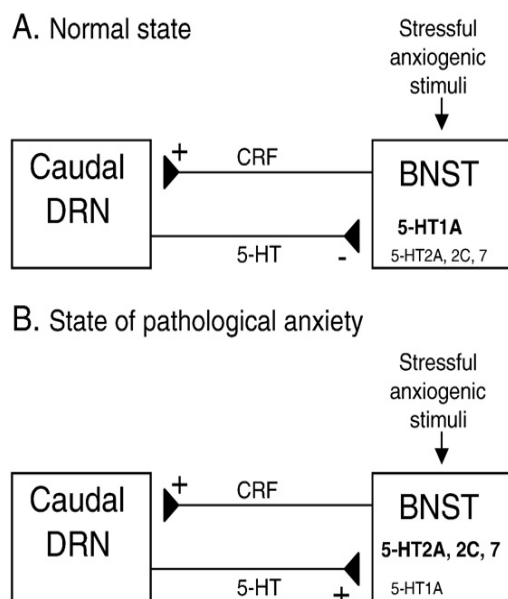
### ۱-۴-۳- سروتونین (5-HT) در BNST

اغلب درمانهای اضطرابی که سیستمهای سروتونین (5-HT) را بوسیله بلوک کردن جذب مجدد سروتونین میانجیگری میکند و بوسیله فعالیت زیر واحدهای رسپتورهای اختصاصی سروتونین بکار میرود. همچنین ثابت شده است که BNST تراکم مناسبی از آورانهای سروتونرژیک را دریافت میکند (Commons; 2003) و همینطور زیر واحدهای چند گانه رسپتور سروتونین، در این منطقه بیان میشوند. در حالت نرمال تاثیر ویژه آزاد سازی

سروتونین در BNST، کاهش فعالیت نورونی از طریق فعالیت زیر واحد A<sub>1</sub> پس سیناپسی است که میتواند باعث کاهش رفتار شبه اضطرابی شود. به هر حال در طی تماس با محرک استرس زا یا تهدیدآمیز تغییرات در بیان زیر واحدهای رسپتور سروتونین در نورونهای BNST پاسخ آنها را به نفع محرک تغییر میدهد که ممکن است یک پاسخ کوتاه انطباقی به تغییرات فشار محیطی باشد. به هر حال تماس با محرک استرس زا و تهدید آمیز به مدت طولانی ممکن است منجر به حالت پاتولوژیک اضطراب مداوم شود. بسیاری از مناطقی که رفتار شبه اضطرابی و ترس را میانجیگری میکنند از قبیل BNST, CeA بسیاری از وردیهای سروتونین خود را از قسمت Caudal بخشی از Dorsal raphe nucleus (DRN) دریافت میکنند (Commons; 2003, Phelix; 1992). بعلاوه نورونهای سروتونین در منطقه caudal از DRN مزولمبیک کوروتیکال رفتار وابسته به اضطراب را تنظیم می کند (Lowry; 2005). چندین محرک اضطراب زا در سطح caudal از DRN بیان c-fos در نورونهای سروتونین را افزایش میدهد. caudal DRN آورانهای با منشا BNST, CeA را دریافت میکند که شامل CRF است (Peyron; 1998) بیان شده است. نورونهای CRF مغز جلویی ممکن است تنظیم آزاد سازی سروتونین در مسیر کورتیکو لیمبیک را تنظیم کند (Kirby et al; 2008, Lowry; 2000).

محرک اضطراب ب زای حاد، نورونها در BNST را فعال میکند که در نتیجه، باعث افزایش سطوح CRF در caudal DRN میشود. آزاد سازی CRF در caudal DRN در نتیجه، باعث افزایش سطوح سروتونین در BNST میشود که در نتیجه، رفتار شبه اضطرابی را کاهش میدهد. فعالیت سروتونین caudal DRN بوسیله BNST بخشی از لوپ فیدبک منفی است که سطوح اضطراب در حضور محرکهای اضطراب زا را تعدیل میکند رجوع شود به شکل ۱-۲. مطالعات قبلی پیشنهاد میدهد که پاسخ سروتونین تحریکی میتواند دوباره تجدید شود و از اینرو فعال کردن رسپتور CRF بطور حاد میتواند آشناری از حوادث را در نورونهای BNST منجر شود که در نتیجه پاسخ سروتونین برای یک دوره حداقل ۵ دقیقه ای بعد از فعال کردن رسپتور CRF را میتواند تغییر دهد. (Graay, Magnuson; 1992, Wong et al; 1994). گزارشات مختلف ثابت کرده اند که تزریق CRF به این ناحیه اضطراب زا است و اینکه کاهش CRF رفتار شبه اضطرابی را کاهش میدهد (Erb, Stewart; 1999, Lee, Davis; 1997, Sahuque et al; 2006).

شکل ۱-۲: آزاد سازی CRF در BNST یک شیفت تاخیری در ظرفیت آزاد سازی سروتونین در جهت مهار نورونهای BNST خواهد داشت. بنابراین آزاد سازی سروتونین در پاسخ به تهدید ممکن است یک پاسخ مهاری تاخیر رامیانجیگری کند که بطور معمول در جهت جلوگیری از تحریک بیش از حد BNST بوسیله CRF عمل می کند. افزایش اولیه در فعالیت CRF در BNST فعالیت Caudal DRN را مورد هدف قرار میدهد که به نوبه خود یک آزاد سازی تاخیری سروتونین به BNST و مهار بیشتر فعالیت BNST را در پی



خواهد داشت که یک لوپ فیدبک منفی، برای حفظ هموستازی شکل میگیرد. در حالت غیر پاتولوژیک سروتونین ممکن است یک فیدبک مهاری روی عملکرد BNST در طی تماس با استرسور را فراهم کند. بنابراین استرسور، نورونهای داخل BNST را فعال میکند که به Caudal DRN ورودیهایی ارسال میکند و در نتیجه آن را فعال میکند. در نتیجه موجب ارسال به BNST و آزاد سازی سروتونین بعد از فعالیت رسپتور CRF می شود و فعالیت نورونی در BNST را از طریق فعالیتهای رسپتورهای پس سیناپسی سروتونین متعادل میکند (Sayamwong E et al; 2009).

این لوپ فیدبک وقتی تهدید اضطراب زا یا استرسور بیش از حد باشد و یا بطور مزمن اعمال شود درهم شکسته میشود. مطالعات نشان میدهد که فیبرهای انتقال دهنده سروتونین، BNST را مورد هدف قرار میدهند و این ناحیه بالاترین غلظت ورودی سروتونین در پریماتهای غیر انسانی در یافت می کند همچنین پیشنهاد شده است که عصب دهی سروتونین در BNST در بین گونه ها حفظ و نگهداری شده است (Freedman; 2001).

#### ۱-۴-۴- سیستم گلوتاماترژیک و (GABAergic) در BNST

مطالعات اولیه نشان داده است که قسمتی از BNST در جهت PVN مارکرهای GABAergic را بروز می دهد (Cullinan 1993). تزریق مستقیم گلوتامات در BNST پتانسیلهای پس سیناپسی مهاری در سلولهای

Parvocellular, magnocellular در PVN را القا میکند (Boudaba C, 1996) و استرس شنا کردن، گلوتامات دکربوکسیلاز<sup>3</sup> (GAD) در نورونهای ارسال کننده BNST-PVN افزایش میدهد (Cullinan et al., 1996). این اطلاعات منجر میشود به اینکه BNST کنترل محور HPA را فراهم میکند (Choi et al., 2007). تزریق آنتاگونیست رسپتور AMPA در داخل BNST و تخریب های آسیب رسان، رفتار شبه اضطرابی سنجیده شده توسط startle را کاهش می دهد (Lee, davis 1997, walker, davis 1997).

BNST ورودی عصب دهی دوپامینرژیک را از منطقه Ventral tegmental (VTA) دریافت میکند (Meloni; 2006). به دلیل مجاورت با هسته های مرکزی آمیگدال و پوسته آکومبوس اکثریت نورونهای BNST، GABAergic هستند به هر حال روشن است که دسته ورودیهای نورونی در این ناحیه گلوتاماترژیک است و همینطور وجود mRNAهای انتقال دهنده گلوتامات چندوزیکولی (VGLUT) اندازه گیری و اثبات شده است (Georges F, Aston-Jones 2008, Allen 2002, G.; 2002). دوپامین در افزایش تحریک پذیری زیر مجموعه نورونها و افزایش فرکانس فعالسازی هسته های مرکزی آمیگدال و ایجاد کننده پاسخهای اتونومیک شناخته شده است که به وسیله تحریک ساقه مغز یا هیپوتالاموس ایجاد میشوند که تحریک هیپوتالاموس به صورت غیر مستقیم از طریق BNST است. علاوه بر این هر دوی CeA و BNST ورودیهای گسترده ای از مناطق پایین تر که اغلب منوآمینرژیک و کولینرژیک هستند را دریافت میکنند که شامل مسیرهای نوروآدرنرژیک لوکوس سرلئوس، دوپامینرژیک جسم سیاه و ناحیه تگماتوم شکمی (VTA)، سروتونرژیک هسته رافه و کلی نرژیک هسته basalis میباشند.

نورآدرنالین فعالیت تونیک در داخل BNST دارد و یک تاثیر مهارتی روی انتقال گلوتامات دارد. آگونیست آلفا - آدرنورسپتور، UK14304، سطوح خارج سلولی نورآدرنالین و گلوتامات را به روشنی کاهش می دهد. گلوتامات در داخل BNST از نورونهای Subicular منشا میگیرند و ابرانهایشان از BNST، آلفا - آمینوبوتریک اسید (GABA) را آزاد میکند و به هسته های PVN ارسال می شود. این نتایج نشان میدهد که BNST بین هیجان و عملکرد اتونومیک در مغز ارتباط و هماهنگی ایجاد می کند (Cullinan; 1993). تزریقات NBQX، آنتاگونیست رسپتور AMPA گلوتامات به BNST، افزایش پاسخ به enhanced Startle را بلوک می کند و پیشنهاد می دهد که تعدیل کردن سیگنالینگ سریع گلوتاماترژیک در BNST می تواند پاسخ اضطراب زا را تولید کند. کاهش تحریک گلوتاماترژیک در داخل BNST،