تاریخ چاپ: تابستان ۱۳۹۱

بررسی میان‌کنش سیستم‌های گابائرژیك سپتومی و دوپامینرژیك هیپوکامپی در تعدیل رفتارهای شبه اضطرابی در رت‌های نژاد ویستار

*شهربانو عریان، فرهاد ولی‌زادگان، طاهره‌السادات طباطبایی:
دانشگاه خوارزمی، دانشکدهٔ علوم زیستی

چکیده

سپتوم و هیپوکامپ به‌صورت توأمان در کنترل اضطراب نقش دارند. در این پژوهش، میان‌کنش احتمالی بین سیستم‌های گابائرژیك سپتومی و دوپامینرژیك هیپوکامپی در تست EPM به‌عنوان مدل سنجش اضطراب بررسی شده است. تزریق دوز ۱۰ نانوگرم موسیمول، آگونیست رسپتور گابا-A، در هستهٔ سپتوم میانی، تأثیر اضطراب‌زدایی داشت، درحالی‌که دوزهای پایین‌تر آن (۲/۵ و ۵ نانوگرم)، هیچ تأثیری نداشتند. تزریق دوزهای بالاتر (۰/۵ و ۱ نانوگرم) باکلوفن، آگونیست رس‌پتور گابای B، در هستهٔ سپتوم میانی، در همان جای‌گاه، حضور در بازوی باز را در تست EPM کاهش داد. اما دوز پایین‌تر (۰/۱ نانوگرم)، تأثیری نداشت. تزریق آپومورفین، آگونسیت رسپتور D1/D2 دوپامین به درون هستهٔ هیپوکامپ پشتی، تأثیرات متضادی بر رفتارهای شبه‌اضطرابی به‌صورت وابسته به دوز داشت. دوز پایین آپومورفین (۰/۰۰۵ میکروگرم) درصد حضور و ورود به بازوی باز را افزایش داد، در حالی‌که دوزهای میانی (۰/۰۱ و ۰/۰۵ میکروگرم) این پارامترها را تغییر نداد. ولی دوز ۱/. این پارامترها را کاهش داد. تزریق توأمان دوزهای بی‌اثر آپومورفین (۰/۰۱ میکروگرم) و موسیمول (۲/۵ نانوگرم)، به‌ترتیب به‌درون هیپوکامپ پشتی و سپتوم میانی، رفتارهای شبه‌اضطرابی را به‌صورت معنی‌داری کاهش داد. در حالی‌که تزریق توأم دوزهای بی‌اثر آپومورفین (۰/۰۱ و ۰/۰۵ میکروگرم) و باکلوفن (۰/۱ نانوگرم) اثر اضطراب‌زایی ایجاد کرد. نتایج نشان می‌دهد که احتمالاً سیستم‌های دوپامینرژیك هیپوکامپی و گابائرژیك سپتومی به‌صورت سینرژیستیك (هم افزا) در تعدیل اضطراب نقش داشته و دخالت دوپامین در این زمینه وابسته به دوز است .

مقدمه

شواهد متعددی ثابت کرده‌اند که سپتوم در ترس و اضطراب نقش دارد . تخریب و یا مهار فارماکولوژیکی این ناحیه، واکنش‌های ترس را در رت‌ها کاهش می‌دهد . این موضوع نشان می‌دهد که سپتوم به‌صورت طبیعی نقش تحریکی در کنترل اضطراب دارد [۱۰]، [۱۱]. به‌ویژه، آسیب‌های الکترولیتیك یا تحریلی-سمی سپتوم موجب ایجاد تأثیرات شبه اضطراب‌زدایی در تست [۱](EPM) می‌شود (پسول[۲] و تریت[۳] ۱۹۹۰). این تأثیرات

واژه‌های کلیدی : دوپامین، گابا، هیپوکامپ پشتی، سپتوم میانی، اضطراب
دریافت ۸۹/۱۲/۱ پذیرش۹۰/۷/۱۷

*نویسنده مسئول shahrbano_oryan@yahoo.com

۱. elevated plus maze ۲. Pesold ۳. Treit

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-24]

اضطراب‌زدایی، هنگامی‌که فعالیت سپتومی از طریق تزریقات درون سپتومی اضطراب‌زداهای نوع بنزودیازپین مثل میدازولام که یك آگونیست غیرمستقیم گاباست، مهار شود، نیز تولید می‌شود[۱۵].

به‌کارگیری موسیمول به‌عنوان یك آگونسیت مستقیم نیز چنین پاسخ‌هایی را ایجاد می‌کند [۴]. هیپوکامپ نیز در تعدیل واکنش‌های ترس در رت‌ها نقش ایفا دارد [۲]، [۲۱]. از نظر ساختاری، میان‌کنش بین سپتوم و هیپوکامپ در تنظیم اضطراب، نشان‌دهندهٔ ارتباط‌های متقابل و وسیع بین این دو ناحیه است [۱۲]. هیپوکامپ یك ارسال گابائرژیك به سپتوم میانی و یك ارسال گلوتاماترژیك به سپتوم جانبی می‌فرستد. ارسالات گابائرژیك از سلول‌های غیرهرمی در (oriens stratum) ناحیهٔ CA1-CA3 منشأ گرفته و نورون‌های کولینرژیك و غیرکولینرژیك را عصب‌دهی می‌کنند [۱]. مسیر گلوتاماترژیك از سلول‌های هرمی برخاسته و روی نورون‌های گابائرژیك سپتوم جانبی خاتمه می‌یابد [۲۲]. مسیر اخیر ممکن است به‌ویژه حائز اهمیت زیادی باشد، زیرا تأثیرات اضطراب‌زدای تزریق میدازولام به‌درون هیپوکامپ می‌تواند با تزریق هم‌زمان گلوتامات به‌درون سپتوم جانبی آنتاگونیزه شود [۲۰].

هدف پژوهش حاضر، ارائهٔ شواهدی برای میان‌کنش سپتومی- هیپوکامپی در تعدیل اضطراب از طریق تحریك سیستم‌های گابائرژیك سپتومی و دوپامنیرژیك هیپوکامپی به‌صورت مستقل از هم یا به‌صورت هم‌زمان است.

برای نشان دادن میان‌کنش، دوزهای بی‌اثر موسیمول و آپومورفین را به‌ترتیب در سپتوم و هیپوکامپ به‌صورت هم‌زمان و دوزهای بی‌اثر باکلوفن و آپومورفین را در همان جای‌گاه‌ها و به‌صورت هم‌زمان تزریق شد. اگر سپتوم و هیپوکامپ، متفقاً در کنترل اضطراب نقش داشته باشند، پس دوزهای بی‌اثر باید به‌صورت سینرژیستیك عمل کرده و اضطراب را تعدیل کنند.

مواد و روش‌ها

۱. حیوانات مورد آزمایش

رت‌های نر نژاد ویستار (انستیتو پاستور؛ تهران؛ ایران) با وزن ۲۰±۲۲۰ گرم در زمان جراحی استفاده شدند. حیوانات به‌صورت گروه‌های چهارتایی در یك قفس و در اتاق حیوانات با چرخهٔ نور/ تاریکی ۱۲/۱۲ ساعت (دورهٔ روشنائی از ۷ تا ۱۹) و دمایی معادل ۱±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد نگه‌داری شدند. حیوانات به‌جز در زمان آزمایش‌ها، آزادانه به غذا و آب دسترسی داشتند. به رت‌ها اجازه داده می‌شد که خود را به‌مدت حداقل یك هفته قبل از جراحی با شرایط آزمایشگاه سازگار کنند. همهٔ آزمایش‌ها بین ساعات ۹ و ۱۳ انجام گرفت. رت‌ها حدود ۵ دقیقه در هر روز و قبل از تست رفتاری مورد نوازش (handling) قرار می‌گرفتند. شش حیوان در هر گروه آزمایشی استفاده می‌شد.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-24]

۲. جراحی استریوتاکسیك و ریزتزریقات

رت‌ها با ترکیب کتامین هیدروکلراید به نسبت (۱۰میلی لیتر) و نسبت زایلزین (۲ میلی‌لیتر) که به‌صورت درون صفاتی تزریق می‌شود ، بیهوش شدند. سپس در یك دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند (*USA, stoeltimg co ,Illinois*). مختصات استریوتاکسی برای تزریق به‌درون سپتوم میانی بر اساس اطلس پاکسینوس[۱] و واتسون[۲] (۲۰۰۷) عبارت است از ۱/۲+ قدام برگما ، در بخش جانبی خط میانی و ۵/۵ میلی‌متر در بخش شکمی سطح پشتی جمجمه. یك کانول راهنما از جنس استیل ضد زنگ (۲۲ گیج) به‌صورت یك‌طرفه در سپتوم میانی کاشته شد، به‌طوری‌که ۱ میلی‌متر بالای جای‌گاه تزریق قرار گرفت. مختصات استریوتاکسیك برای هیپوکامپ پشتی (CA1) به‌صورت ۳/۳- به‌صورت شکمی از سطح جمجمه، ۲/۲ میلی‌مترخلف نقطه برگما و ۴/۲ ± میلی‌متر در بخش جانبی خط میانی است. انتهای کانول راهنما، ۱ میلی‌متر بالای نقطهٔ تزریق قرار گرفت. سپس کانول‌های کاشته شده در جمجمه با سیمان اکریلیك دندانپزشکی ثابت شدند . برای جلوگیری از بسته شدن کانال‌های راهنما از سر سوزن‌های ۲۷ گیج استفاده شد، به‌طوری‌که آن‌ها تا زمان انجام تست در درون کانول‌های راهنما قرار داشتند. حیوانات به مدت ۷ روز قبل از تست دورهٔ ریکاوری را طی کردند. برای تزریق دارو، سرسوزن مذکور برداشته شد و با یك واحد تزریق (شامل یك سر سوزن ۲۷ گیج دندانپزشکی همراه با تیوب لازم برای تزریق) جای‌گزین گشت. انتهای واحد تزریق مذکور در ۰/۵ و ۱ میلی‌متری پایین کانول راهنما به‌ترتیب برای سپتوم میانی و هیپوکامپ پشتی قرار گرفت. هر واحد تزریق که واجد یك تیوب پلی‌اتیلن است از مادهٔ تزریقی مورد نظر پر شده و با سرنگ ۲/۵ میکرولیتری همیلتون تزریق شد. حیوانات تزریقی معادل ۱ میکرولیتر در طی بیش از ۶۰ ثانیه دریافت کردند.

در مورد تزریقات دوتایی (به‌درون CA1)، ۰/۵ میکرولیتر در هر طرف تزریق شد . در پایان بررسی، تزریق ۱ میکروگرم محلول ۱ درصد متیلن‌بلو انجام گرفت. سپس رنگ تزریق شده در هیپوکامپ و سپتوم میانی بررسی شد تا مورد شناسایی و تأیید درستی جای‌گاه تزریق قرار گیرد.

۳. ماز به‌اضافه بالا رونده[۳]

EPM یك تست مفید برای بررسی اثرات عناصر اضطراب‌زا و اضطراب‌زدا در جوندگان است [۶]، [۹]، [۱۴]. حیوانات، یک ساعت قبل از تست با اتاق تست سازگار شدند. EMP ۵۰ سانتی‌متر طول ×۱۰ سانتی‌متر عرض دارد و واجد دو بازوی باز و دو بازوی بسته است. دو بازوی بسته دارای دیواره‌های سیاه‌رنگ با ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر است. بازوها به‌وسیلهٔ یك محوطهٔ مرکزی با ابعاد ۱۰ سانتی‌متر ×۱۰ سانتی‌متر به هم مربوط هستند. برای جلوگیری از سقوط حیوان، نواری از جنس پلکسی گلاس (با ارتفاع ۰/۵ سانتی‌متر) در دور بازوهای باز نصب می‌شود. ۷ روز پس از کاشت کانول‌ها، اثرات تزریق داروها به‌درون سپتوم و هیپوکامپ

۱. Paxinos ۲. Watson ۳. Elevated plus maze

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-24]

پشتی در EMP بررسی شد. رت‌ها به‌صورت انفرادی در مرکز ماز قرار داده شدند به‌طوری‌که روبه‌روی بازوی بسته باشد. به رت‌ها اجازه داده شد که مدت ۵ دقیقه آزادانه در EMP گردش کنند. تعداد ورود به بازوهای باز و تعداد ورود به بازوهای بسته و کل زمان گذارنده شده در بازوهای باز و بازوهای بستهٔ اندازه‌گیری شد. ورود، عبارت است از قرار داشتن هر چهار پنجه در بازوها. درصد ورود به بازوهای باز و درصد زمان گذرانده شده در بازوهای باز به‌عنوان شاخص‌های استاندارد اضطراب هستند و به‌صورت زیر محاسبه می‌شوند: (a) OAE% (نسبت ورودها به بازوی باز به کل ورودها ×۱۰۰) (b) OAT% (نسبت زمان گذرانده شده در بازوهای باز به کل زمان گذرانده شده در هر يك از بازوها)؛ (C) کل ورودها به بازوها به‌عنوان يك شاخص نسبی از فعالیت حرکتی در نظر گرفته شد [۱۷].

۴. داروها

داروهای استفاده شده در پژوهش حاضر شامل باکلوفن (شرکت تماد، تهران، ایران)، آپومورفین (شرکت شیمیائی سیگما، سنت لوئیز، کالیفرنیا، آمریکا) و موسیمول (تاکریس، انگلستان) است. همه داروها درست پیش از آزمایش در سالین % ۰/۹ استریل حل شدند. آپومورفین (آگونیست رستپور دوپامینرژیك) به‌درون هیپوکامپ پشتی تزریق شد و باکلوفن (آگونیست رستپورگابا B) و موسیمول (آگونیست رستپورگابا A) به‌درون سپتوم میانی تزریق شد.

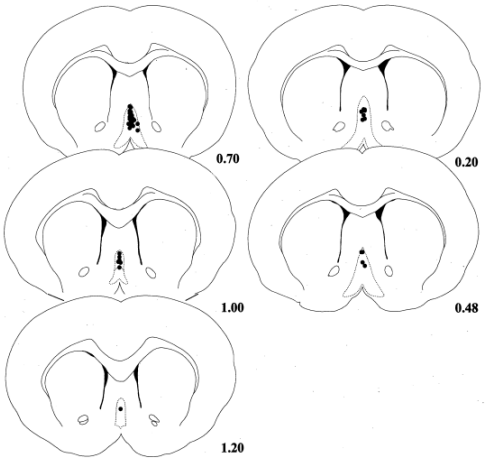
۵. تعیین درستی جایگذاری کانول‌ها

بعد از تکمیل مراحل آزمایش، هر حیوان با دوز بالایی از کلروفرم کشته شد. متعاقباً، ۱ میکرولیتر از جوهر (محلول آبی متیلن بلوی ۱ درصد) با يك کانول تزریق ۲۷ گیج به‌درون سپتوم میانی و هیپوکامپ پشتی تزریق شد. انتهای کانول ۲۷ گیج به‌ترتیب، ۱ و ۰/۵ میلی‌متر پایین‌تر از انتهای کانول راهنمای سپتوم و هیپوکامپ قرار گرفت. مغزهای برداشته شده و در محلول فرمالین ۱۰ درصد به‌مدت ۱۰ روز قبل از برش‌گیری قرار داده شدند، قرارگیری صحیح کانول‌ها با استفاده از اطلس پاکسینوس و واتسون بررسی شد.

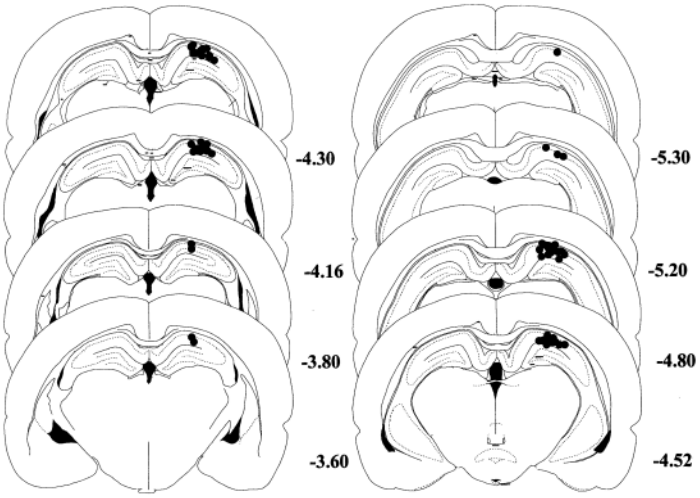
۶. آنالیز آماری

داده‌ها به‌صورت Mean±S.E.M بیان شده‌اند. آنالیز داده‌ها با استفاده از آنالیز يك‌طرفه یا دوطرفه واریانس انجام گرفت (ANOVA). در پی يك مقدار F معنی‌دار، آنالیز Post- hoc (Test -Tukey) برای مقایسهٔ گروه ویژه انجام گرفت. تفاوت‌های با $P < ۰/۰۵$ میان گروه‌های آزمایشی در هر هفته از نظر آماری، معنی‌دار تلقی گردید.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-24]



شکل ۱. شکل شماتیك از برش‌های کنترل مغز رت نشان دهندهٔ موقعیت نسبی جای‌گاه‌های تزریق در سپتوم میانی در آزمایش ۱ و ۲



شکل ۲. شکل شماتیك از برش‌های کنترل مغز رت نشان دهندهٔ موقعیت نسبی جای‌گاه‌های تزریق در هیپوکامپ پشتی در آزمایش ۳

۷. تیمارهای دارویی

در آزمایش ۱، دوزهای مختلفی از موسیمول (۲/۵، ۵ و ۱۰ نانوگرم) به‌درون سپتوم میانی تزریق شد و اثرات آن در EPM بررسی شد. هدف این آزمایش، مشخص کردن ارتباط دوز و تأثیر موسیمول در این تست و به‌ویژه تشخیص دوزهای مؤثر و بی‌اثر موسیمول بود (شکل ۳).

در آزمایش ۲، حیوانات دوزهای مختلف باکلوفن (۰/۱، ۰/۵ و ۱ نانوگرم) را به‌منظور بررسی تأثیرات‌شان بر رفتار رت‌ها در EPM دریافت کردند (شکل۴).

حیوانات در آزمایش ۳، تزریق درون CA1 با آپومورفین (۰/۰۰۵ ، ۰/۰۱ و ۰/۰۵ و ۰/۱ میکروگرم) را دریافت کردند (شکل ۵). هدف از این آزمایش مانند دو آزمایش قبلی بررسی اثر آپومورفین روی رفتار شبه اضطرابی در تست EPM بود.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-24]

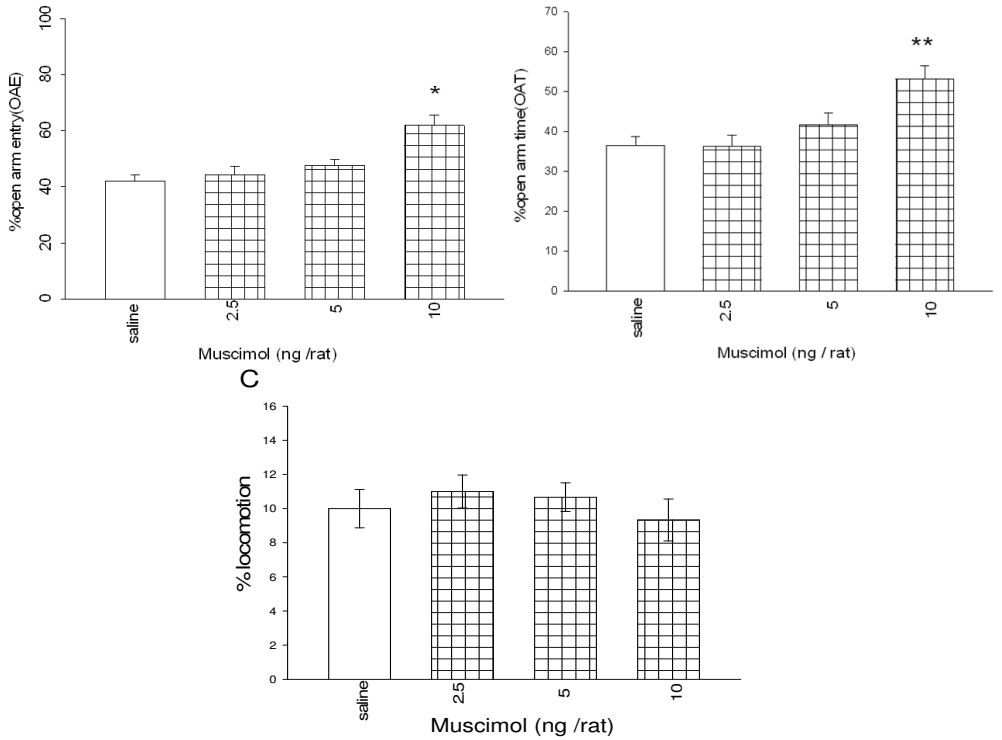
آزمایش ۴، تأثیر تزریق توأم دوزهای بی‌اثر آپومورفین (۰/۰۱ میکروگرم) و موسیمول (۲/۵ نانوگرم) به‌ترتیب در هیپوکامپ و سپتوم بررسی شد. هدف از این آزمایش به‌کارگیری همزمان دو داروی مذکور است که به‌نظر می‌رسد که احتمالاً منجر به میان‌کنشی سینرژیستیك از تحریك همزمان زیرآستانه‌ای دو دارو گشت. تزریق توأمان دوزهای زیر آستانه‌ای باید حضور در بازوی باز را افزایش دهد (شکل ۶).

در آزمایش۵، دوزهای بی‌اثر آپومورفین (۰/۰۱ میکروگرم) و باکلوفن (۰/۱ نانوگرم) به‌ترتیب در هیپوکامپ و سپتوم تزریق شد. به‌کارگیری توأمان این دو دارو، حضور در بازوی باز را کاهش داد، و تأثیرات اضطراب‌زایی داشت (شکل ۷).

نتایج

آزمایش۱

شکل ۳ نشان می‌دهد که تزریق موسیمول به‌درون سپتوم میانی، اثر شبه‌اضطراب‌زدایی را در EPM ایجاد می‌کنند. به‌ویژه رت‌های تزریق شده با ۱۰ نانوگرم موسیمول در سپتوم میانی پارامترهای (زمان بازوی باز) (OAT)[۱] و (ورود به بازوی باز) (OAE)[۲] بیش‌تری در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند. این اثرات بدون تغییر در فعالیت حرکتی حیوان بود. تزریقات ۲/۵ و ۵ نانوگرم موسیمول ، تفاوتی را با گروه کنترل نشان نمی‌دهد.



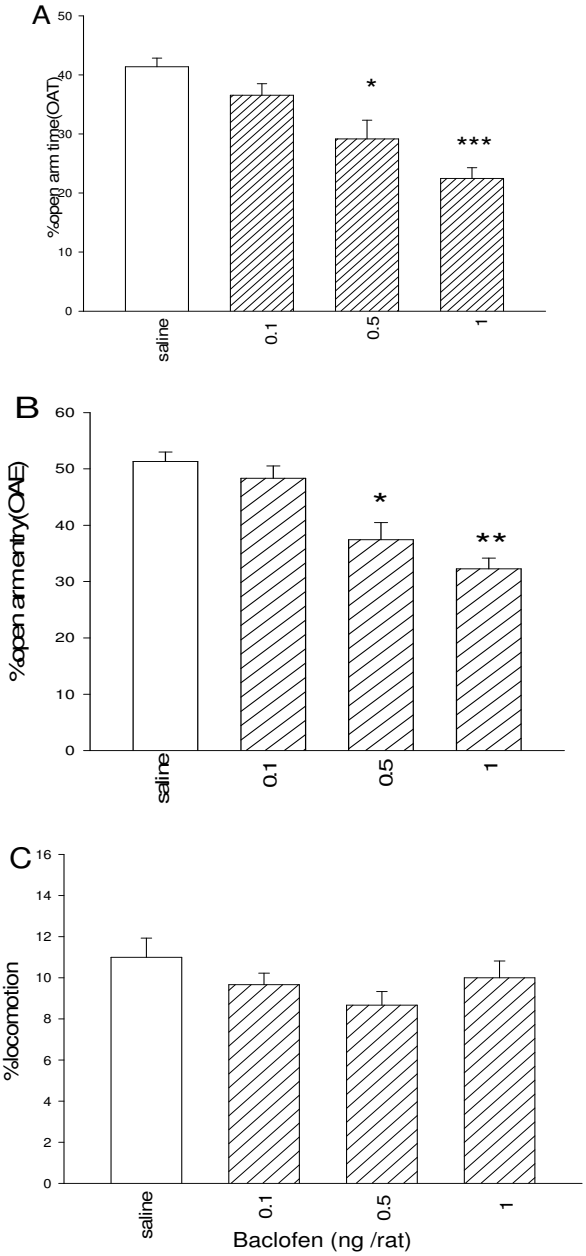
شکل ۳. Mean ± SEM LA (C) OAE (B) OAT (A)[۳] د ر تست EPM پس از تزریق ۲/۵ ، ۵ و ۱۰ نانوگرم موسیمول و ۱ میکرولیتر سالین (۰/۰۵ > p *, ۰/۰۱>p)**

۱. Open Arm Time ۲. Open Arm Entries ۳. locomotor activity

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-24]

آزمایش ۲

شکل ۴ نشان می‌دهد که تزریق باکلوفن به‌درون سپتوم میانی واجد تأثیرات اضطراب‌زایی در تست EPM است. تزریق ۱ نانوگرم باکلوفن درسپتوم میانی موجب کاهش ورود به بازوی بازمی‌شود. تزریق ۰/۱و۰/۵ نانوگرم باکلوفن تفاوتی را با گروه‌های کنترل ایجاد نکرد.

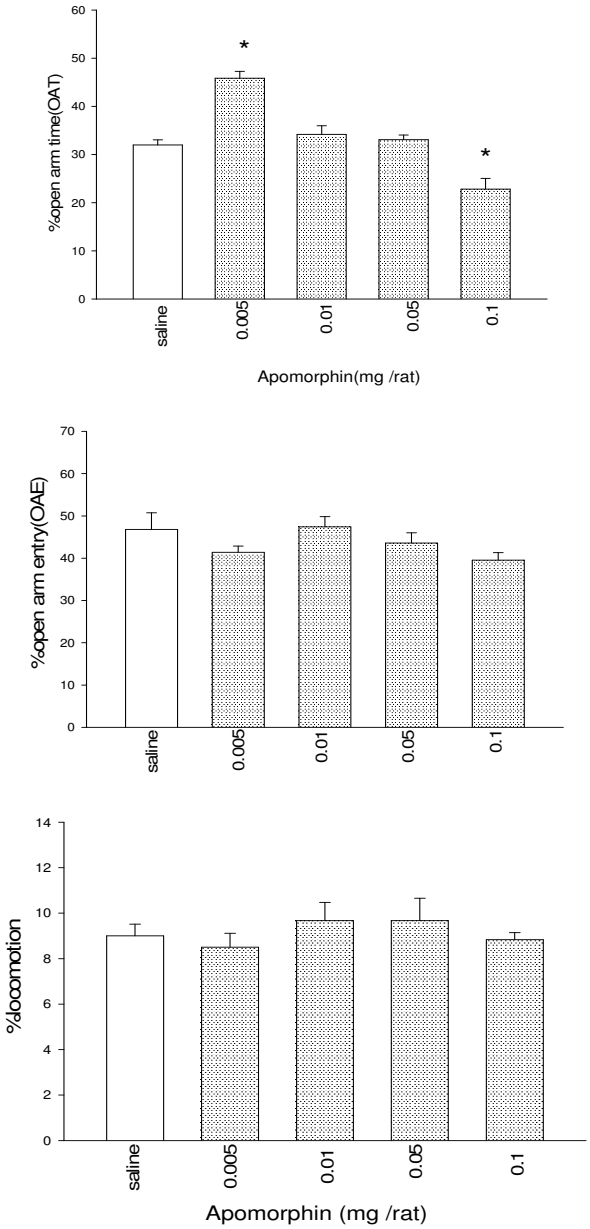


شکل ۴. Mean ± SEM در پارامترهای OAT (A)، OAE (B) وLA (C) در تست EPM شامل دوزهای ۰/۱، ۰/۵ و ۱ نانوگرم باکلوفن و ۱ میکرولیتر سالین (P<۰/۰۰۱ *** p< ۰/۰۵ *, P<۰/۰۱)**

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-24]

آزمایش ۳

با توجه به شکل ۵، تزریق آپومورفین به هیپوکامپ پشتی دارای اثرات متضاد است. تزریق دوز ۰/۰۰۵ میکروگرم آپومورفین درصد حضور در بازوی باز را افزایش داد. در حالی‌که دوزهای بالاتر (۰/۰۱ و ۰/۰۵ میکروگرم) این پارامترها را تغییری نداد.

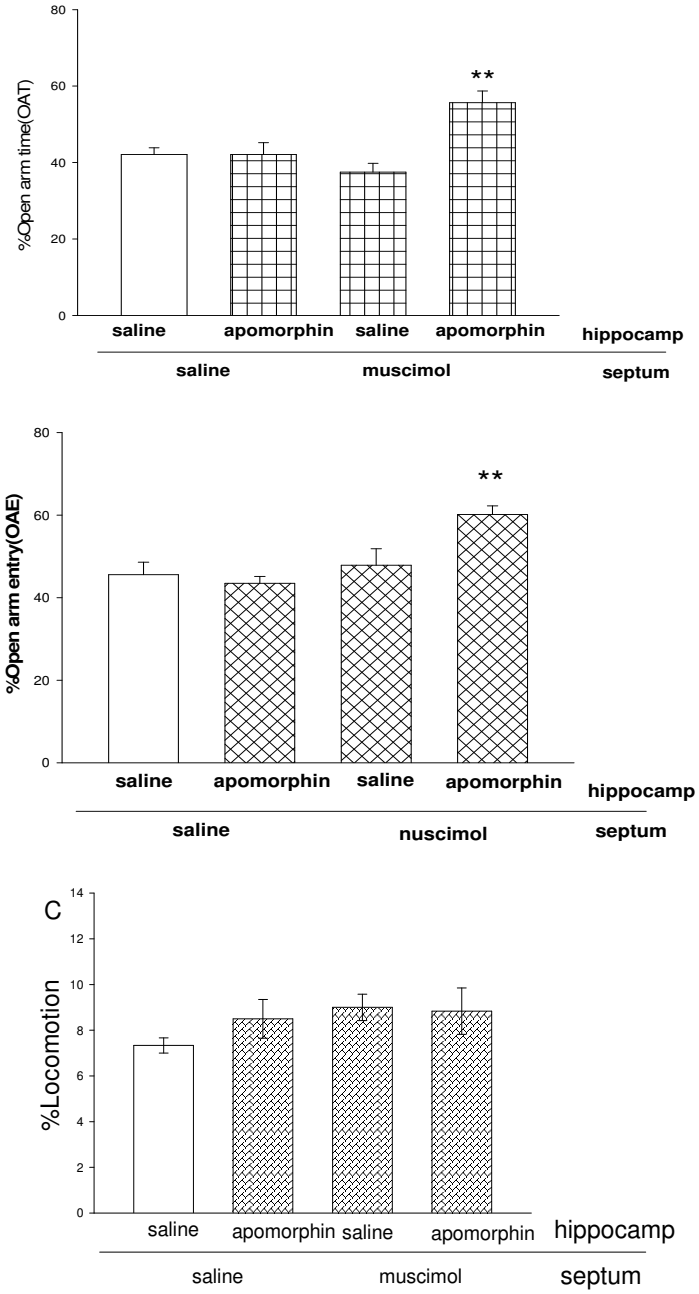


شکل ۵. Mean± SEM برای پارامترهای OAT(A)، OAE (B) و LA (C) در تست EPM شامل دوزهای ۰/۰۰۵ ، ۰/۰۱ ، ۰/۰۵ و ۰/۱ میکروگرم آپومورفین و ۱ میکرولیترسالین به‌عنوان گروه کنترل (*p<۰/۰۵)

آزمایش ۴

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-24]

با توجه به شکل۶، تزریق توأمان دوزهای بی‌اثر آپومورفین و موسیمول، رفتارهای شبه‌اضطرابی را به‌صورت معنی‌داری کاهش می‌دهد. این موضوع حاکی از تأثیر سینرژیستیك دو داروی مذکور در ایجاد اثر اضطراب‌زدایی است.

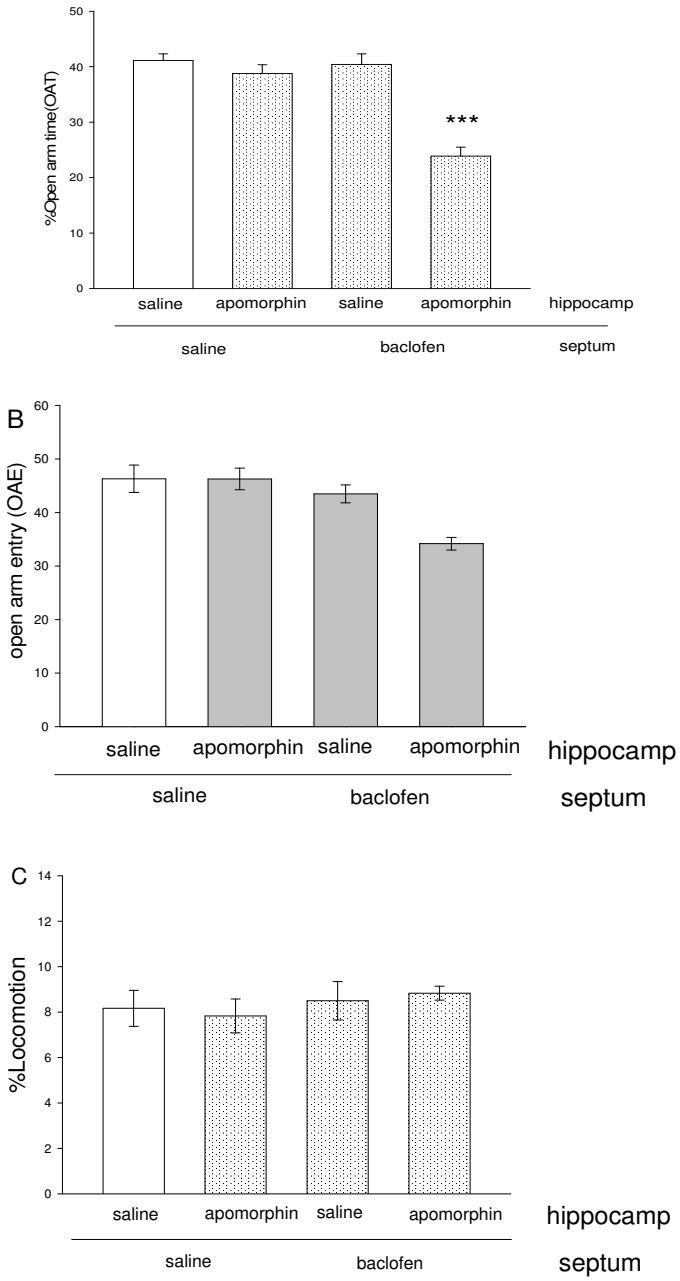


شکل ۶. Mean±SEM در پارامترهای (A) OAT، (B) OAE و(C) LA در تست EPM پس از تزریق موسیمول (۲/۵ نانوگرم) به‌درون سپتوم میانی آپومورفین (۰/۰۱ میکروگرم) به‌درون هیپوکامپ پشتی و تزریقات توأمان این دوزها (P<۰/۰۱)**

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-24]

آزمایش ۵

شکل ۷ نشان می‌دهد که تزریق توأم دوزهای بی‌اثر آپومورفین باکلوفن، رفتارهای شبه‌اضطرابی را به‌صورت معنی‌داری افزایش می‌دهد. در حقیقت تأثیرات سینرژیستیك این دوزها موجب کاهش پارامترهای رفتاری مربوطه به اضطراب در تست EPM می‌شود.



شکل ۷. Mean±SEM در پارامترهای OAT (A) ، OAE(B) وLA (C) در تست EPM پس از تزریق باکلوفن ۰/۱ نانوگرم به‌درون سپتوم میانی، آپومورفین (۰/۰۱ میکروگرم) به‌درون هیپوکامپ پشتی و تزریقات توأم این دوز (*P<۰/۰۰۱)**

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-24]

بحث و تفسیر

نتایج حاصل از آزمایش‌های ۱ و ۲ نشان می‌دهد که دوزهای بالای موسیمول و باکلوفن به‌درون سپتوم میانی به‌ترتیب موجب کاهش و افزایش رفتارهای اضطرابی می‌شود. در حالی‌که دوزهای پایین این داروها چنین اثری ندارند. پیش از این دگروت[۱] و همکارانش در سال ۲۰۰۱ نشان دادند که تزریق دوز واحد موسیمول به‌درون سپتوم میانی اثرات شبه‌اضطراب‌زدائی دارد. به‌کارگیری آپومورفین در هیپوکامپ پشتی اثرات متضاد دارد. به‌طوری‌که در دوز پایین، اثرات اضطراب‌زا و در دوز بالا اثرات اضطراب‌زدا دارد. هر چند علت این تأثیرات دوگانه باید در آزمایش‌های دیگری مشخص گردد، می‌توان دو فرض را در این مورد محتمل دانست: فرض اول این است که دوپامین دارای دو دسته رسپتور D1 و D2 است. رسپتورهای D1 مسیر cAMP را فعال کرده و سطوح آن را افزایش می‌دهند و اثر تحریکی دارند، در صورتی‌که D2 اثر مهاری دارد، به این صورت که موجب کاهش سطوح CAMP می‌شود. بر اساس این فرض، آپومورفین در دوزهای پایین تنها روی رسپتورهای D1 اثر می‌گذارد و موجب تحریك خروجی‌های گابا از هیپوکامپ می‌شود. ولی تزریق آپومورفین در دوزهای بالا علاوه بر تحریك رسپتورهای D1 روی D2 نیز اثر گذاشته و نقش مهاری روی خروجی‌های گابائرژیك اعمال می‌کند. شاید تفاوت در فراوانی این دو رسپتور باعث ایجاد پاسخ‌های متضاد می‌شود، به‌طوری‌که می‌توان گفت اثر آپومورفین بر روی اضطراب وابسته به دوز است. فرض دوم این است که هیپوکامپ پشتی علاوه بر ورودی‌ها و خروجی‌های اصلی، دارای اینترنورون‌های مهاری گابائرژیك به تعداد بسیار زیاد است. لذا احتمالاً اعمال آپومورفین در دوزهای بالا علاوه بر نورون‌های خروجی گابا، نورون‌های بینابینی گابا را نیز فعال می‌کند که به نوبهٔ خود نورون‌های گابا را مهار می‌کند.

تزریق آگونسیت کولینرژیك باعث کاهش اضطراب می‌شود [۳]، [۴]، [۶]. درحالی‌که تزریق درون هیپوکامپی آنتاگونسیت‌های کولینرژیك موجب افزایش اضطراب می‌شود [۸]. نتایج حاصل از آزمایش‌های ۴ و ۵ نشان می‌دهد که سیستم‌های دوپامینرژیك هیپوکامپی و گابائرژیك سپتومی می‌توانند به‌صورت سینرژیستیك میان‌کنش کرده و اضطراب را تعدیل کنند. تزریقات هم‌زمان دوزهای بی‌اثر آپومورفین در هیپوکامپ و موسیمول و باکلوفن در سپتوم میانی با هم جمع شده و به‌ترتیب کاهش و افزایش معنی‌داری در رفتار اضطرابی ایجاد می‌کنند.

بر اساس نظریهٔ گری[۲] که در سال ۱۹۸۲ ارائه شده و به سیستم سپتوهیپوکامپ معروف است، مدار نورونی که میان‌کنش سینرژیستیك را بین سیستم‌های کولینرژیك هیپوکامپی و گابائرژیك سپتومی ایجاد می‌کند، باید بیش‌تر بررسی شود. بر اساس این فرضیه هم تزریقات هیپوکامپی و هم تزریقات سپتومی موسیمول و باکلوفن باید تأثیرات یك‌سانی مانند سرکوب نورون‌های سپتوم میانی داشته باشد. هیپوکامپ می‌تواند سپتوم میانی را از طریق دو مسیر مستقیم و غیرمستقیم مهار کند. مسیر مستقیم پروجکشن‌های گابائرژیکی است که از هیپوکامپ به سپتوم

۱. Degroot ۲. Gray

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-24]

میانی می‌رود [۱]. مسیرغیرمستقیم، پروجکشن تحریکی گلوتاماترژیك است که از هیپوکامپ برخاسته و به سپتوم میانی می‌رود. این پروجکشن‌های تحریکی به نوبهٔ خود، یك پروجکشن گابائرژیك مهاری را به سپتوم میانی می‌فرستند.

بنا بر این، رسپتورهای تحریك کنندهٔ دوپامینرژیك هیپوکامپی می‌توانند پروجکشن‌های گابائرژیك هیپوکامپی مستقیم را تحریك کنند یا به‌صورت غیرمستقیم مسیرهای گلوتاماترژیك را تحریك کنند. مهار گابائرژیك سپتوم میانی نیز در ادامه حاصل می‌شود.

البته این سؤال مطرح است که چگونه اثرات دوزهای بی‌اثر داروهای مذکور می‌توانند با هم جمع شده و یك اثر اضطراب‌زایی یا اضطراب‌زدائی ایجاد کنند.

درواقع نقش باکلوفن تزریق شده به سپتوم میانی در ایجاد اضطراب باید بیش‌تر بررسی شود. هر چند نمی‌توان نقش اینترنورون‌های مهاری در سپتوم میانی در ایجاد اضطراب را نادیده گرفت.

در سطح تئوری، نتایج ما پیشنهاد می‌کند که سیستم‌های دوپامنیرژیك هیپوکامپی وگابائرژیك سپتومی در یک روش سینرژیستیک عمل کرده و اضطراب را تعدیل می کنند. هر چند لازم است مسیرهای دقیقی که از طریق آن‌ها هیپوکامپ و سپتوم با یک‌دیگر میان‌کنش می‌کنند تا اضطراب را تعدیل کنند بیش‌تر بررسی شود، یافته‌ها نشان می‌دهد که تزریق گلوتامات به‌درون سپتوم می‌تواند تأثیرات اضطراب‌زدایی میدازولام به‌درون هیپوکامپ را معکوس کند [۱۱]. این موضوع پیشنهاد کنندهٔ یک استراتژی جالب توجه در این مورد است. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند که مهار مسیرهای وابران از هیپوکامپ، به موازات تحریک همزمان ساختارهای هدف نظیر سپتوم می‌تواند دقیقاً نشان‌دهندهٔ وجود یک مدار ویژه باشد که طی آن هیپوکامپ و سپتوم با هم در کنترل اضطراب نقش دارند.

نتیجهٔ نهایی این پژوهش این است که سیستم‌های دوپامنیرژیك هیپوکامپی و گابائرژیك سپتومی نقش سینرژیستیك در تعدیل اضطراب دارند. با توجه به این‌که اثرات دوپامین در این مورد وابسته به دوز است، تأثیر دوپامین می‌تواند در طیفی از تغییرات رفتاری یعنی از اضطراب‌زایی تا اضطراب‌زدایی متفاوت باشد. نقش سیستم گابائرژیك نیز در این زمینه هم از طریق رسپتورهای نوع A و هم نوع B اعمال می‌شود.

منابع

1. D. G. Amaral, M. P. Witter, "Hippocampal formation. In: The rat nervous system (Paxinos G, ed)", San Diego: AcademicPress. (1995) 443-493.
2. S. Cheeta, P. J. Kenny, S. E. File, "Hippocampal and septal injections of nicotine and 8-OH-DPAT distinguish among different animal tests of anxiety", Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 24 (2000) 1053-1067.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-24]

3. A. Degroot, M. B. Parent, "Increasing acetylcholine levels in the hippocampus or the entorhinal cortex reverses the impairing effects of septal GABA receptor activation on spontaneous alternation", Learn Mem, 7 (2000) 293-302.

4. A. Degroot, S. Kashluba, D. Treit, "Septal GAB Aergic and hippocampalcholinergic systems modulate anxiety in the plus-maze and shock-probe tests", Pharmacol Biochem Behav. 69 (2001) 391-399.

5. A. Degroot, D. Treit, "Stimulating cholinergic receptors in the dorsal or ventral hippocampus modulates anxiety in the plus-maze and shock-probe tests", Brain Res, 25 (2002) 212-230.

6. S. E. File, P. J. Kenny, A. M. Ougazzal, "Bimodal modulation by nicotine of anxiety in the social interaction test: role of the dorsal hippocampus", Behav Neurosci. 112 (1998) 1423-1429.

7. J. A. Gray, "The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the function of the septo-hippocampal system", Oxford: Oxford University Press (1982).

8. C. Hass and D. Blozovski, "Hippocampal muscarinic cholinergic mediation of spontaneous alternation and fear in the developing rat.Behav Brain Res", 24 (1987) 203-214.

9. R. G. Lister, "The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. Psychopharmacology (Berl)", 92 (1987) 180-185.

10. J. Menard, D.Treit, "Effects of centrally administered anxiolytic compounds in animal models of anxiety", Neurosci Biobehav Rev, 23 (1999) 591-613.

11. J. Menard, D. Treit, "The anxiolytic effects of intra-hippocampal midazolam are antagonized by intra-septal L-glutamate", Brain Res, 88 (2001) 163-166.

12. W. J. Nauta, V. B. Domesick, "Afferent and efferent relationships of the basal ganglia", Ciba Found Symp 107 (1984) 3-29.

13. G. Paxinos, C. Watson, "The rat brain in stereotaxic coordinates", 6th ed. San Diego,CA: Academic Press (2007).

14. S. Pellow, P. Chopin, S. E. File, M. Briley, "Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat", J Neurosci Methods,14 (1985) 149-157.

15. C. Pesold, D. Treit, "The septum and the amygdala differentially mediate the anxiolytic effects of benzodiazepines", Brain Res, 638 (1994) 295-301.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-24]

16. C. Pesold, D. Treit, "The neuroanatomical specificity of the anxiolytic effects of intra-septal infusions of midazolam", Brain Res,710 (1996) 161-168.

17. R. J. Rodgers, N. J. T. Johnson, "Factor analysis of spatiotemporal and ethological measures in the murine elevated plus-maze test of anxiety", Pharmacol BiochemBehav; 52 (1995) 297-303.

18. L.W. Swanson, W. M. Cowan, "An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat", J Comp Neurol, 172 (1977) 49-84.

19. D Treit, C Pesold, "Septal lesions inhibit fear reactions in two animal models of anxiolytic drug action", Physiol Behav, 47 (1990) 365-371.

20. D. Treit, J Menard, "The septum and anxiety. In: The behavioral neuroscience of the septal region" (Numan R, ed) (2000) 210-233. New York: Springer.

21. M. R. Trimble, "The neurology of anxiety", Postgrad. Med. J, 64 supp (1988) 222-226.

22. I. Walass, F. Fonnum, "Biochemical evidence for glutamate as a transmitter in hippocampal efferents to the basal forebrain and hypothalamus in the rat brain", Neuroscience, 5 (1980) 1691-1698.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-24]