اثر داروهای Idazoxan و 5-HTP بر روی اضطراب در مقایسه با Chlordiazopoxide

حجت الله علایی Ph.D ـ گروه فیزیولوژی ـ دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
رضا حاجی‌امیری Pharm.D ـ گروه فیزیولوژی ـ دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

Comparison of Effects of Idazoxan and 5 - HTP on Anxiety with Chlordiazepoxide

ABSTRACT

We studied the effect of the selective alha - 2 adrenoceptor blocker idazoxan and precursor serotonin (5-HTP) on anxiety - related behavior in rats . The conflict drinking test , and evaluator plus - maze were used as model . Idazoxan (2mg/kg) showed an anticonflict effect , having doses dependently increased the number of punished lickes. 5- HTP showed that anxiolytic - like effect in both models . This drug reversed action and produced anxiogenic - like effect at high doses. In contrast, arecholine which is a cholinergic muscarinic agonist drug , produced anxiogenic - like behavior . At 2 mg/kg increased number of entrance (OE) and using time (OT) in open arms in montgomery's test . Anxiolytic - like effect of this drug was less than of chlordizepoxide . These results showed that increase release of noradrenaline in synaptic nerve terminals of neurons produced anxiety - related behavior . While high release of serotonin in this area reduced behaviours disorder in rats.

خلاصه

عامل اصلی بیماریهای روانی تغییرات غلظت میانجی عصبی در فضای سیناپسی است .

بیماری اضطراب نیز یکی از بیماریهائی است که تحت تاثیر همین تغییرات می‌باشد. دراین پژوهش اثر تعدادی از داروهای مؤثر در انتقال عصبی برروی یکی از رفتارهای اضطرابی (anxiety related behaviour) تحت عنوان رفتار تعارض ، مورد ارزیابی قرار گرفته است . در بررسی اثر این داروها از دو مدل حیوانی اضطراب : مدل تعارض وگل (VT) و مدل تعارض مونتگومری (MT) استفاده شده است . داروی Idazoxan (آلفا ـ دوآنتاگونیست) در تست VT در دزهای mg/kg ۲-۰/۰۱ اثر ضد اضطرابی نشان داده است که این اثر درتست MT نیز تایید میشود. آرکولین که یک ترکیب آگونیست موسکارینی میباشد در دزهای mg / kg ۲-۰/۰۵ در هر دو مدل اثرات اضطراب زایی از خود بروز داده است .همچنین منحنی دز- پاسخ در مورد ترکیب 5 - HTP (پیشتاز سروتونین) اثر ضد اضطرابی را در دزهای mg/kg ۱۶-۴ در مقایسه با گروه کنترل نشان میدهد که این اثر وابسته به دز نمیباشد. اثرات ضد اضطرابی داروهای فوق نسبت به داروی Chlordiazopoxide (وابسته به سیستم گابا) از مقدار کمتری برخوردارمیباشد. نتایج به دست آمده نشان میدهد که افزایش نوراپی نفرین در فضای سیناپسی باعث افزایش اضطراب شده درصورتی که بالا رفتن غلظت سروتونین در این محل اضطراب را کاهش میدهد.

مقدمه

به اعتقاد اکثر متخصصین علوم اعصاب اعظم رفتارهای سرزده از موجودات زنده احتمالاً به علت تغییرات میانجی های عصبی در مغز میباشد. از آزمایشهایی که توسط داروهای روان گردان (psychoactive agent) طی یکسری برنامه های رفتاری بر روی حیوانات انجام شده ، اطلاعات زیادی در زمینه مبانی دانش عصبی (Neuroscience) راجع به اضطراب بدست آمده است (۱). با شناسایی نوروترانسمیترها ورسپتورهای دخیل در بیماریهایی نظیر اسکیزوفرنی ، افسردگی و اضطراب می توان محل اثر اولیهٔ

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-01]

دارویی‌هایی راکه در درمان این اختلالات بکار می‌روند مشخص نموده و درنتیجه دارو درمانی را به نحو مطلوبتری انجام داد(۲). در اضطراب میانجی‌های عصبی و نوروپپتیدی مختلفی آزاد میشوند و غلظت این مواد برحسب نوع استرس می‌تواند متفاوت باشد مثلاً در انسان هنگام ورزش و سخنرانی میزان اپی نفرین پلاسما بالا میرود(۳). همچنین ترشح سروتونین ، دوپامین و دینورفین دراثر اضطراب تغییر میکنند، بطوریکه مقدار دوپامین در استراتوم بالا می‌رود و نرونهای دوپامینرژیک کورتکس پرفرونتال فعال میشوند. ترکیبات بنزودیازوپینها مثل دیازپام که به عنوان داروی ضد اضطراب به کار می رود، میتواند ازطریق فعال کردن سیستم گاباژیک باعث افزایش متابولیسم دوپامین گردد(۴). در استرس صدا فعالیت آنزیم تریپتوفان هیدروکسیلاز که در تشکیل سروتونین دخالت دارد دز کورتکس مغزی و مغز میانی افزایش می یابد(۵). گزارشات حاصله نشان میدهد که اضطراب حاد باعث کاهش فعالیت آنزیم گلوتامیک دکربوکسیلاز وغلظت گابا درجسم مخطط شده که در این حالت تغییرات رفتاری از قبیل تقلا و افزایش رفتارهای تهاجمی مشاهده می شود(۶).

به نظر می رسد که تغییرات ایجاد شده در نوروترانسمیترها وگیرنده های آنها به نوعی با یکدیگر در ارتباط باشند (۷). به عنوان مثال استرس تعداد گیرنده های آلفا و بتاآدرنرژیک را تحت تاثیر قرارمی دهد. احتمالاً این تغییرات بستگی به زمان و شدت استرس دارد. تکرار استرس تغییرات پایدارتری ایجاد میکند از جمله باعث می شود گیرنده های بتا در مغز کاهش یابند.تغییرات ابتدائی در آزادسازی نوراپی نفرین مغز که بوسیله اضطراب ایجاد می شود، توسط آنکفالینها با اثر بر رسپتورهای اوپیوییدی مهارمی شود(۸). تحریک نورونهای آدرنرژیک باعث می شود که موجودات نسبت به استرس آسیب‌پذیر شوند وتزریق نورآدرنالین به مناطق ویژه‌ای از مغز موجب پیشرفت علائم استرس می‌گردد که احتمالاً نورآدرنالین از طریق کاهش تعداد گیرنده های بتادر تعدیل پیامدهای اضطراب مؤثر است . با توجه به مطالب اشاره شده هنوز نقش میانجی های عصبی بطور کامل برروی اضطراب روشن نشده است .لذا در این پروژه سعی شده است رفتار تعارض (Conflict behaviour) که خود تقریباً یکی از جنبه های جدانشدنی پدیده اضطراب به شمار می رود از دیدگاه انتقال عصبی (Neurotransmission) مورد رسیدگی قرارگیرد. لازم به یادآوری است که در مدلهای حیوانی اضطراب وتستهای انجام شده در این پروژه ، رفتار تعارض ارزیابی شده است . از این رو داروهایی که اثر تعارض (Anti conflict) نشان داده اند، ترکیبات ضد اضطراب (Anxiolytic) و داروهایی که اثر تعارضی (Proconflict effect) داشته‌اند ، ترکیبات اضطراب‌زا (Anxiogenic) فرض شده‌اند.

مواد و روشها

داروهایی که دراین آزمایش مورد استفاده واقع شده اند از شرکت زیگما تهیه شده وبقرار ذیل میباشد :

آیدازوکسان هیدروکلرید (Idazoxan HcI)

آرکولین هیدرو برومید (Arecholine HBr)

۵ـ هیدروکسی تریپتوفان (5-hydroxytryptophan, 5-HTP)

کلر دیازپوکسید (Chlordiazopoxide HcI)

تمام داروهای فوق در آب مقطر حل میشوند بجز ۵ ـ هیدروکسی تریپتوفان که درکربوکسی متیل سلولز قابل حل میباشد.

روشها

در این آزمایش از دوتست وگل (VT) وتست مونتگومری (MT) استفاده میشود.

الف : تست وگل (VT)

اصول کلی کار همان روش بکاربرده شده توسط Vogel , 1971 میباشد (۹). دراین آزمایش ابتدا حیوانات به مدت ۳۶ ساعت تشنه نگهداشته میشوند وبعد از آن به اندازهٔ مدت زمان تشنگی استراحت داده شده وآب در دسترس آنان قرار میگیرد. این تست زیر در دو مرحله انجام میشود.

۱ـ مرحلهٔ قبل از تست : این مرحله ، مرحله آموزش حیوانات میباشد. حیوان پس از تشنگی ۳۶ ساعته در اتاقک آزمایش قرار داده میشود تا مسیر پیداکردن رابیاموزد. هر حیوان دو دفعه در دستگاه مزبور قرارمی گیرد، به نحوی که بار اول ابتدا به مدت ۵ دقیقه قرار گرفته وپس از نوشیدن اندکی آب بیرون آورده شده و سپس بعد از مدتی ، برای بار دوم داخل اطاقک گذاشته شده و تا زمانی که سیراب گردد در آن می ماند . این مرحله از آزمایش را چند مرتبه تکرار نموده تا از یادگیری اطمینان حاصل شود.

۲۴ـ مرحله پس از تست : مرحلهٔ مذکور زمان آزمون دارو است. در اینجا حیوانی راکه تشنگی ۳۶ ساعته را سپری کرده وارد اتاقک روشن جعبه ماکوبی می کنیم حیوان هنگامی که از قسمت کانال مانند که در انتهای آن ظرف محتوی محلول ۵/۵٪ قند قراردارد عبور می کند با قراردادن پنجهٔ دوپای خود بر روی کفهٔ میله‌ای فلزی،

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-01]

شوک الکتریکی دریافت میکند. در این مرحله تعداد شوکهایی که حیوان در طی مدت زمان ده دقیقه دریافت می نماید یادداشت می شوند وخواص ضد اضطراب یا اضطراب زایی ترکیبات با این فرض که دریافت شوک کمتر یا بیشتر در مقایسه با گروه کنترل به ترتیب نشان دهنده افزایش یا کاهش اضطراب حیوان میباشد ردیابی می گردد(۱،۱۰).

ب : تست ماز بعلاوه یا مونتگومری تست (MT)

کاربرد این تست برای تعیین هویت انتخابی اثرات ضد اضطرابی یا اضطراب زایی داروها از لحاظ رفتاری، فیزیولوژیکی و فارماکولوژیکی معتبر می‌باشد(۱۲). برای آزمایش دستگاه ماز بعلاوه راکه به اندازه ۱ متر از زمین فاصله دارد و شامل دو بازوی بسته میباشد(۱۳) در یک اتاق نیمه تاریک قرار میدهند. حیوان ابتدا از قفس نگهداری بیرون آورده شده وبه مدت ۵ دقیقه در یک محیط صفحه مانند ناآشنا (که آنهم در باندی واقع شده) گذاشته میشود. گفته میشود که قرار گرفتن حیوان در محیط نا آشنا ، قبل از شروع آزمایش تعداد دفعات ورود به بازوها را افزایش داده و در نتیجه ریسک مربوط به خطاهای تصادفی کاهش می یابد (۱۲) . بعد از این مدت ، حیوان فوراً در مرکز ماز قرارداده می شود به طوری که جهت آن به سوی بازوهای بسته باشد. فرد آزمایش کننده نیز در فاصلهٔ دو متری ماز جای میگیرد. ورود حیوان به هر بازو زمانی محسوب میشود که هر چهار پنجه حیوان داخل محدودهٔ بازو قرارگیرد . تست فوق در مدت زمانی ده دقیقه انجام می شود و در این مدت مجموع زمان صرف شده در بازوی باز (OT) و تعداد ورود به این بازوها (OE) ثبت می گردد. بعد از اتمام آزمایش مربوط به یک حیوان ، ماز را تمیز نموده وازمایش با حیوان بعدی دنبال میشود. بهتر است که تمام آزمایشات در فاصله زمانی ده صبح تا چهار بعد از ظهر انجام شود. همچنین در این تست هر حیوان فقط برای یک بارمورد استفاده قرار می گیرد.

برای آنالیزکردن نتایج بدست آمده در هر دو روش آزمایش از آزمون تی استودنت (student's t-test) استفاده می شود.

نتایج

داروها معمولاً ۲۰ ـ ۱۵ دقیقه قبل از شروع آزمایش بصورت داخل صفاقی (i - p) به رات تزریق شده و نتایج حاصل از اثر آنها بر روی اضطراب در مدلهای حیوانی مربوطه (MT و VT) ثبت میگردد. ثبت نتایج در این تستها بدینصورت است که در تست VT تعداد شوکهای دریافتی توسط رات در مدت زمان ده دقیقه و در تست MT تعداد دفعات ورود به بازوهای باز در مدت زمانی ده دقیقه (OE) و همچنین زمانی که رات بر روی این بازوها در مدت زمانی مذکور صرف می نماید (OT) یادداشت می‌گردد.

نتایج بدست آمده از تجویز دزهای متعدد داروی آیدازوکسان نشان می دهد که این داروها تعداد شوکهای دریافتی توسط حیوان را بطور وابسته به دز افزایش می دهد (نمودار شماره ۱). همچنین دز ۲ mg/Kg این دارو باعث افزایش تعداد ورودی به بازوهای باز (OE) و زمان ماندن بر روی آنها (OT) در مدل مونتگومری می‌شود (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱ : اثر داروهای آیدازوکسان و 5 - HTP بررروی اضطراب در مدل MT

نام	غلظت mg / kg	زمان ماندن (OT)	تعداد ورودی(OE)
		Mean ± SD	Mean ± SD
کنترل	۲ml / آب مقطر	۱۷ ± ۴/۴	۳/۱ ± ۱/۱
آیدازوکسان	۲	۸/۴ ± ۱/۷*	۹/۲ ± ۲*
کنترل	۲ml / آب مقطر	۷/۲ ± ۰/۴	۲/۵ ± ۱/۵
آرکولین	۲	۴/۱ ± ۰/۳*	۸/۶ ± ۲/۴*
کنترل	۲ml / آب مقطر	۵ ± ۱/۹	۵/۷ ± ۲/۷
5- HTP	۱۶	۶/۴ ± ۱/۸	۲۰ ± ۵*
کنترل	۲ml / آب مقطر	۳/۷ ± ۱/۰۲	۸/۵ ± ۱/۳
کلردیازپوکسید	۱۰	۱۱/۸ ± ۱/۳*	۳۰ ± ۹*

* $P < ۰/۰۵$ Mean ± SD = میانگین ± انحراف از معیار تعداد نمونه = ۱۰

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-01]

مقادیر بدست آمده در هرنوع آزمایش معنی‌دار می‌باشند ($P < ۰/۰۵$). همچنین تجویز داخل صفاقی دزهای متعدد داروی 5-HTP در متد وگل موجب افزایش شوکهای دریافتی میشود و نتایج نشان میدهد که در متد مونتگومری نیز زمان ماندن برروی بازوهای باز و تعداد ورودی ها را نیز افزایش داده است. در هر متد اثرات ضد اضطراب آن معنی‌دار میباشد($P<۰/۰۵$) (جدول و نمودار شماره ۱).

هر کدام از داروها در دزهای مختلف مخصوصاً در دزهای بالا بر اضطراب مؤثر بوده‌اند.

نتایج حاصل از بررسی دزهای مختلف آرکولین بر روی تعداد شوکهای دریافتی توسط رات در نمودار و جدول شماره ۱ نشان داده شده است. با توجه به این نتایج مشخص میشود که به غیر از پایین ترین دز کاربردی (۰/۵ mg/Kg) در بقیه دزهای بکار رفته ، آرکولین موجب کاهش تعداد شوکهای دریافتی در مقایسه با گروه کنترل شده است؛ و از طرفی در بالاترین دز کاربردی ۲ mg/Kg، کاهش شوکهای دریافت شده نسبت به گروه کنترل قابل توجه بوده و از لحاظ آماری معنی‌دار میباشد ($P < ۰/۰۵$). دز ۲ mg/Kg این دارو نیز در متد MT تعداد ورود به بازوهای باز و زمان ماندن برروی آنها را بطور معنی‌داری کاهش میدهد ($P<۰/۰۵$). برخلاف داروی آرکولین تجویز داخل صفاقی ۱۰ mg/Kg از داروی کلردیازپوکسید باعث افزایش تعداد شوکهای دریافتی در مقایسه با گروه کنترل شده (جدول شماره۱) که این افزایش از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P<۰/۰۵$). همچنین در متد مونتگومری تعداد ورود به بازوهای باز و ماندن روی آنها را نیز افزایش میدهد (جدول شماره ۱).

بحث و نتیجه گیری

همانطوری که اشاره شد هر نوع تغییر در میانجی‌های عصبی موجب تغییراتی در پارامترهای رفتاری می گردد. داروهای مورد استفاده یکی از عوامل مهمی هستند که می‌توانند این تغییرات را بوجود آورند.

آیدازوکسان یکی از داروهای استفاده شده در این تحقیق ، در تمامی دزهای کاربردی در مدل VT اثرات ضد اضطرابی داشته است. از طرفی این اثرات در دزهای بالا در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار میباشد. اثر ضد اضطرابی بالاترین دز بکار رفته نیز با افزایش OEو OT در تست مونتگومری تائید میگردد (جدول و نمودار شماره ۱). محققین دیگر اثرات ضد اضطرابی دارو را گزارش کرده‌اند بطوری که تجویز داخل صفاقی ۱ mg/Kg همراه با اتانول در تعدادی از موشها (mice) افزایش معنی‌داری را در تعداد دفعات ورود به بازوها در تست اضطراب مونتگومری ایجاد مینماید(۱۳) که این اثر توسط آگونیستهای Azapirones تشدید میگردد(۱۴). همچنین دز خوراکی آن (۴۰ میلی گرم) در دوازده نفر داوطلب نرمال ایجاد آرامش نموده و اضطراب راکاهش میدهد(۱۵).

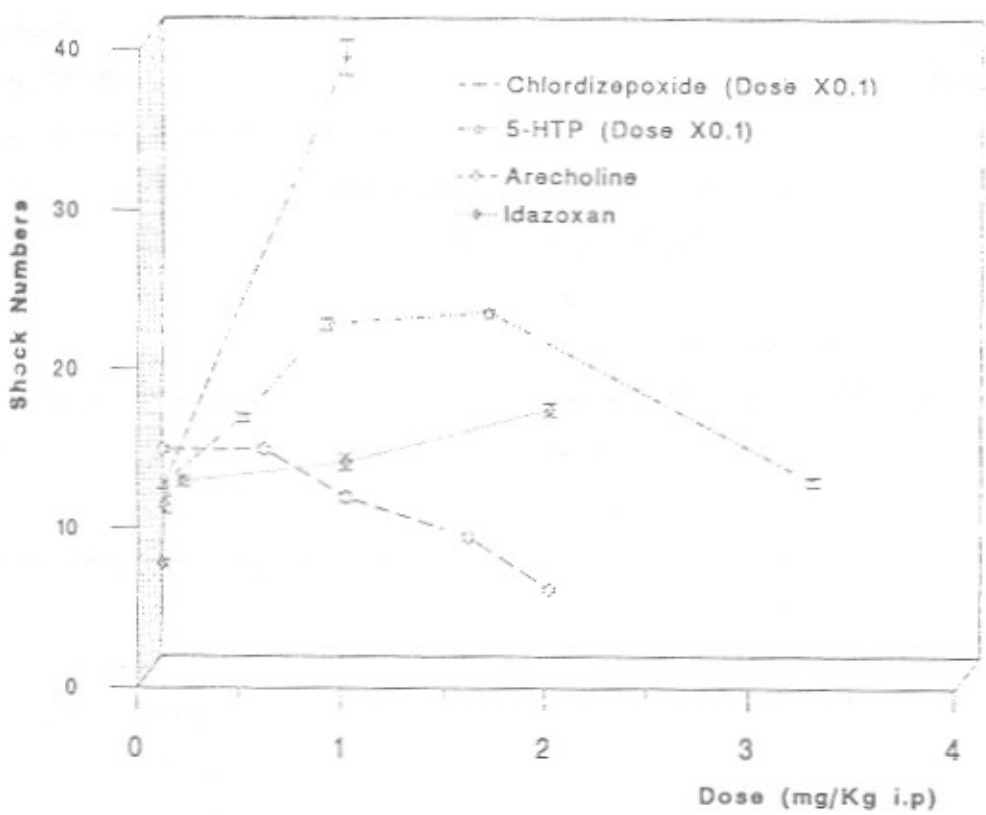
بعلاوه طی تحقیقات انجام گرفته توسط Engel و همکارانش معلوم گردیده که اثرات ضد اضطرابی بنزودیازپین‌هایی مانند آلپرازولام ودیازپام در تستهای حیوانی VT و MT در اثر تجویز توأم آلفا- دوآنتاگونیستها مانند آیدازوکسان ویوهیمبین تقویت می‌گردد(۱۶). هرچند که گزارشاتی مبنی براین که داروی آیدازوکسان اثرات اضطراب‌زایی در مدل‌های حیوانی و انسانی از خود نشان داده است وجود دارد(۱۸،۱۷)، لیکن در این تحقیق و گزارشات متعدد دیگر این دارو بطور بر جسته از خود اثرات ضداضطرابی نشان میدهد. مکانیزم احتمالی آن است که این دارو به عنوان یک اگونیست نسبی آلفا- دو میزان فعالیتهای نرونهای نورآدرنرژیک را در هسته‌های لوکوس سرولوس (LC) کاهش داده و از آزاد شدن نوراپی نفرین می‌کاهد(۱۹). از طرفی با توجه به این که داروی آیدازوکسان باعث افزایش فشار خون میشود(۲۰) و فعالیت‌های نورون های مستقر در هسته فوق رابطه معکوس با این افزایش دارند ، این موضوع اثرات ضد اضطرابی آیدازوکسان را توجیه می‌کند. همچنین پیشنهاد شده که گیرنده های آلفا ـ دو در ترمینالهای سیستم سروتونرژیک قرار داشته و آزادسازی این نوروترانسمیترها را ممکن است کنترل کنند(۲۱). از لحاظ تئوریکی می‌توان گفت که آیدازوکسان قادر است برروی این رسپتورها عمل نماید و موجب کنترل و تنظیم آزاد سازی سروتونین شود. حتی مشخص شده که این دارو بعضی اثرات رفتاری آگونیستهای سروتونین مثل اثر ضد اضطرابی آنها را تقویت میکند(۲۲). بنابراین شاید بتوان گفت این خاصیت ضد اضطرابی آیدازوکسان مربوط به تداخل هورمونی باسیستم سروتونرژیک می‌باشد. علاوه براین تجویز داخل صفاقی دزهای مختلف ۵ - هیدروکسی تریپتوفان اثرات دو گانه ای برروی اضطراب داشته است بطوریکه در دزهای پایین ۱۶-۴ mg/kg خاصیت ضد اضطرابی و در دز ۳۰ mg/kg اثر اضطراب‌زایی نشان میدهد(جدول و نمودار شماره ۱). این اثرات دو گانه در آزمایشات دیگری نیز بدست آمده است . Engel و همکارانش نشان داده اند که این ترکیب در تست وگل (VT) در دزهای کم اثر ضد اضطرابی و در دزهای بالا اثر اضطراب‌زایی دارد(۲۳) و در بالاترین دزکاربردی ۱۰۰ mg/Kg در تست MT

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-01]

اضطراب ایجاد کرده است (۲۴). همچنین این دانشمندان گزارش کرده‌اند که ترکیب دیگری مثل پاراکلروفنیل آلانین (p- CPA) که موجب تخلیه سروتونین مغز میگردد اثرات ضد اضطرابی از خود ظاهر میسازد (۲۴) . گزارشات بالینی نیز اثرات ضد اضطرابی 5- HTP راتائید میکند(۲۵) . احتمالاً اثرات ضد اضطرابی این ترکیب از طریق اشغال رسپتورهای 5-HT1 و همچنین تقویت سیستم گابائرژیک باشد (۲۶) در صورتیکه اثر اضطراب‌زایی بایستی با اشغال گیرنده های 5 - HT2 اعمال شود (۲۷). به هر حال نتایج حاصل از تحقیقات بدست آمده نشان میدهد که سیستم سروتونرژیک در پدیده اضطراب نقش بسزایی دارد و بیشتر داروهای مربوط به این سیستم مخصوصاً ترکیبات آگونیستی آن اثرات ضد اضطرابی همانند کلردیازپوکسیداز خود نشان میدهند(۲۸و۲۹). حتی اخیراً گزارش شده که کلردیازپوکسید نیز اثرات ضد اضطرابی خود راهمراه باداروی buspirone از طریق گیرنده‌های خود کار 5-HT1A اعمال میکند(۳۰).

داروی آرکولین که یکی از ترکیبات وابسته به سیستم کلینرژیک میباشد در این تحقیق اثرات اضطراب زایی از خود نشان داده است (جدول و نمودار شماره ۱). همچنین در بررسی بعمل آمده توسط Keshavanetal بر روی افراد داوطلب نشان داده شده که در اثرانفوزیون داروی فوق میزان ضربان قلب در این افراد افزایش پیدا کرده است (۳۱). بعلاوه گزارش دیگری حاکی از آن است که این ترکیب در تعدادی از بیماران میزان خواب REM راکه ارتباط نزدیکی با اضطراب دارد، بالا برده‌است (۳۲) . باتوجه به این که اثرات ضداضطرابی سیپروهپتادین را از طریق بلوکه کردن رسپتورموسکارینی نوع M1 دانسته اند(۳۳)، احتمالاً آرکولین با تحریک این گیرنده اثرات خود را اعمال میکند. نتایج این تحقیق نشان میدهد که هر دو سیستم آدرنرژیک و سروتونرژیک اضطراب در راتها را تغییر داده اند که این تغییرات در مقایسه با کلردیازپوکسید که یک ترکیب ضد اضطرابی شناخته شده است کمتر میباشد ولی شاید با توجه به اینکه این دو ترکیب (Idzoxan 5 - HTP) وابسته به این سیستم ها عوارض جانبی کمتری دارند در آینده در درمان اضطراب‌های مختلف مورد استفاده قرارگیرند.

نمودار شماره ۱ـ اثر داروهای Idazoxan و 5HTP بر اضطراب در متد وگل



[Downloaded from tmj.tums.ac.ir on 2024-09-01]

منابع

1- Kaplan. H, Benjamine J, : Synopsis of Psychiatry , Behavioural sciences and clinical psycchiaty , Williams - wilkins 10th ed, 389 - 394 (1991).

2- Kato .G, Ban .T,: Central nervous system receptors in neurosychiatrric disorders , Prog . Neuropharmacol. Biol . Psychiatry . 6(3) , 207 - 210 (1982).

۳ـ دانشکده توانبخشی : خلاصه مقالات سمپوزیوم استرس . تهران ص ۹۵ (۱۳۶۸)

4- Akiyama .K , Sutoo . D, The relationship between stress and epilpsy. European . J. Pharmacol . Brief . Comm . 183, 227 - 230(1990).

5- Singh. V.B,Kalimi . M.Y, Boadle .R.M,: Sound stress induced increase in tryptophan hydroxylase activity of cerebral cortex and midbrain is abolished by central administration of dehydro-epiandrostrone , European. J. Pharmacol . Brief. Comm. 185, 117 - 120 (1990).

6- Otero . L, Matild .E,: Changing central GABAergic function following acute and repeated stress .Br. J . Pharmacol . 93, 483 - 490 (1988).

7- Clare . S, Stariford. W,: Why stress get on your nerouns new scientist , Science . 24, 42 - 45 (1989).

8- Gondon. Y,Yokoo. H,Tanaka .M, :THe early phase of stress has an important role for increase in noradrenalin release in rat brain regions . Eur. J. Pharmacol . 183 (4) ,1397 (1990).

9- Soderpal . B.J, Engel. A,: Biphasic effects of clonidine on conflict behaviour "involvment of different alpha - adrenoceptors ". Pharmacol.Biochem . Behaviour . 30, 47 -477 (1988).

10- Ketalars. C.E, Bruinvels . H, : The anti- conflict of cyproheptadine is not mediated by its 5 - Hydroxytryptamine antagonistict property . Life Science . 44, 1743 - 1749 (1989).

11- Sakuuia . Y, Yamashita . V ,: Conflict behaviour and dynamics of monoamines of various brain nuclei in rats .Neuropharmacol. 18 (10),1067 - 1073 (1989).

12- Pellow . S.P, Chopin . S, : Validiation of open - closed arm entries in an elevated plus - maze as a measure of anxiety in the rat . J. Neurocci . Meurosci . Methods. 14, 149 - 167 (1985)

13- Durcan . M. J, Lister . R. G, Linota .M,: Behavioural effects of adrenocepter antagonists and their interaction with ethanol in test of locomotion exploration and anxiety in mice . Psychopharmacol . Psychopharmacol . 97 (2) ,189 - 193 (1989).

14- Berlin. L , Chalon . S, Patan . C,: Evalation of the alpha 2 - adrenoceptor blocking properties of buspirone and ipsapirone in healthy subjects . Relationship with the plasma concentration of the common metabolite 1 - (2- pyrimidinlyl) - piperazine .Br . J. Clin. Pharmacl . 39 (3) , 243 - 249 (1995).

15- Glue. P, :Acute and chronic idazoxan in normal volunters. Biochemical, physiological and psychological effects . J. Psychopharmacol . 5 (4), 396 - 403 (1991).

16- Soderpalm. B, Engel. J. A, Alpha-2-adrenoceptor antagonists potentiate the anticonflict and the rotard impairing effects of benzodiazepines. J. Neural. Transm. 76(3), 191-204 (1989).

17- Simon . P , Dupios . R, Costentin . J, : Thigmotaxis as an index of anxiety in mice . Influence of dopaminergic transmissions . Behav . Brain . Res . 61 (1), 59 - 64 (1994).

18- Krystal . J.H , McDougle . C. J, Woods .S. W, Dose - response relationship for oral idazoxan effects in healthy human subjects: comparison with oral yohimbine . Psychopharmacol . Berl. 108 (3), 313 - 319 (1992).

19- Jonathan .E, Freedman .G, : Idazoxan selectively antagonzies alpha2-adrenoceptors on rat central neurons . Eur J. Pharmacol. 105 , 262 - 272 (1984).

20- Venault .P, Jacquot . F, save . E,: Anxiogenic - like effects of yohimbin and idazoxan in two behavioural situations in mice. Life. Sci . 52 (7), 639 - 645 (1993).

21- Trevor . D, : Presynaptic aplha 2 - adrenergic play a major role in the effects of idazoxan on corticol noradrenline release (as measured by in vivo dialysis) in the rat . Pharmac . Exp . Ther. 20 (2) , 642 - 649 (1987).

22- Helen .C, Jackson . I,Grifin . J,: The effect of idazoxan and other alpha 2 - adrenoceptor antagonists on food and water intake in the rat . Br. J . Pharmacol. 104 , 258 - 262 (1991).

23- Soderpalm . B, Engel . J. A ,: Biphasic effect of 5-HTP in the vogel conflict model. Psychopharmacol . 92 (2) , 960 - 99 (1981).

24- Soderpalm . B, Engel . J. A,: Serotonergic involvement in conflict behavior. Eur . Neuropsychopharmacol . 1 (1) , 7-13 (1990).

25- Puttini . P. S, Caruso . L, Primary fibromyalgia syndrome and 5 - hydroxy - L- tryptophan: a 90 - day open study . J. Int . Med. Res. 20 (2) , 182 - 189 (1992).

26- Soderlalm . B, Engel . J A, Does the P-CPA induced anticonflict involve activation of the GABA/BDZ chloride ionophore receptor complex? J.Neural . Transm . 76 (2) , 142 - 152 (1989).

27- Ceulemans . D.L, :The influence of ritanserin (a serotonin antagonist) in anxeity disorders : a double - blind placebo - controlled study versus Lorazepam . Pharmacopsychiatry . 18 (5), 303 - 305 (1985).

28- Kennett . G.A ,: 5-HT1C receptor antagonists have anxiolytic - like actions in rat social interaction model . Psychopharmacol. Berl.107 (2-3) , 379 - 384 (1992).

29-Sanger . D.J,: Increased rates of punished responding produced by buspirone - like compounds in rat . J. Pharmacol . exp . Ther. 261 (2), 513 - 517 1992).

30- Zhu. X. O, McNaughton . N, :The interaction of serotonin deplation with anxiolytics and antidepressants on reticular - elicited hippocampal RSA. Neuropharmacology - 33 (12), 1597-1605 (1994).

31- Kesavan E., Cardioaccelatory reponses to arecholine infusion during sleep in depression, anxious, and normal subjects. Biol. Psychiatry. 22 (12), 1473-1477 (1987).

32- Gillin. J. C, :The cholinergic rapid eye movement induction test with arecholine in depression . Arch . Gen . Psychiatry . 48 (3), 264 - 270 (1991).

33- Sharan. R.N, Wary . K, :Study of unscheduled DNA synthesis following exposure of human cells to arecholine . Mut Res.278 (4), 271 - 278(1992).

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-01]