

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

حجت الله علایی Ph.D - گروه فیزیولوژی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
رضا حاجی امیری Pharm.D - گروه فیزیولوژی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

We studied the effect of the selective alpha - 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 licks. 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 chlordiazepoxide . 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 بیماریهایی است که تحت تاثیر همین تغییرات می باشد. در این پژوهش اثر تعدادی از داروهای مؤثر در انتقال عصبی بر روی 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- دوآتاگونست) در تست VT در دزهای 2-0.1 mg/kg اثر ضد اضطرابی نشان داده است که این اثر در تست MT نیز تایید میشود. آرکولین که یک ترکیب آگونیست موسکارینی میباشد در دزهای 2-0.5 mg / kg 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 4-16 mg/kg در مقایسه با گروه کنترل نشان میدهد که این اثر

وابسته به دز نمیشود. اثرات ضد اضطرابی داروهای فوق نسبت به داروی Chlordiazepoxide (وابسته به سیستم گابا) از مقدار کمتری برخوردار میباشد. نتایج به دست آمده نشان میدهد که افزایش نوراپی نفرین در فضای سیناپسی باعث افزایش اضطراب شده در صورتی 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 (1). با شناسایی نوروترانسمیترها ورسپتورهای دخیل در بیماریهایی نظیر اسکیزوفرنی ، افسردگی و اضطراب می توان محل اثر اولیه

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 و به‌قرار ذیل می باشد :

آیدازوکسان هیدروکلرید (Idazoxan Hcl)

آرکولین هیدرو برومید (Arecholine HBr)

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

کلر دیازپوکسید (Chlordiazopoxide Hcl)

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

روشها

در این آزمایش از دو تست وگل (VT) و تست مونگومری (MT) استفاده می‌شود.

الف : تست وگل (VT)

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

۱- مرحله قبل از تست : این مرحله ، مرحله آموزش حیوانات میباشد. حیوان پس از تشنگی ۳۶ ساعته در اتاقک آزمایش قرار داده می‌شود تا مسیر پیدا کردن رایناموزد، هر حیوان دو دفعه در دستگاه مزبور قرار می‌گیرد، به نحوی که بار اول ابتدا به مدت ۵ دقیقه قرار گرفته و پس از نوشیدن اندکی آب بیرون آورده شده و سپس بعد از مدتی ، برای بار دوم داخل اتاقک 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.

۲- مرحله پس از تست : مرحله ملگور زمان آزمون دارو است. در اینجا حیوانی را که تشنگی ۳۶ ساعته را سپری کرده وارد اتاقک روشن چینه ماکوئی می کنیم حیوان هنگامی که از قسمت کاتال مانند که انتهای آن ظرف محتوی محلول ۵/۵٪ قند قرار دارد عبور می کند با قرار دادن پنجه دویای خود بر روی کف میلهای فلزی،

دارویی‌هایی را که در درمان این اختلالات بکار می‌روند مشخص نموده و در نتیجه دارو درمانی را به نحو مطلوبی انجام داد(۷) در اضطراب میانجی‌های عصبی و نوروپیتیدی مختلفی آزاد می‌شوند و غلظت این مواد برحسب نوع استرس می‌تواند متفاوت باشد مثلاً در انسان هنگام ورزش و سخنرانی میزان اپی نفرین پلازما بالا می‌رود(۳). همچنین ترشح سروتونین ، دوپامین و دیتورفین در اثر اضطراب تغییر می‌کنند، بطوریکه مقدار دوپامین در استرانوم بالا می‌رود و نرونهای دوپامینرژیک کورتکس پروفونتال فعال می‌شوند. ترکیبات بنتزودپازینها مثل دیازپام که به عنوان داروی ضد اضطراب به کار می‌رود، می‌تواند از طریق فعال کردن سیستم گابا‌رژیک باعث افزایش متابولیسم دوپامین گردد(۴). در استرس صدا فعالیت آنزیم تریپتوفان هیدروکسیلاز که در تشکیل سروتونین دخالت دارد در کورتکس مغزی و مغز میانی افزایش می‌یابد(۵). گزارشات حاصله نشان می‌دهد که اضطراب حاد باعث کاهش فعالیت آنزیم گلو تامیک دکربوکسیلاز و غلظت گابا درجسم محفظ شده که در این حالت تغییرات رفتاری از قبیل تقلا و افزایش رفتارهای تهاجمی مشاهده می‌شود(۶).

به نظر می‌رسد که تغییرات ایجاد شده در نوروترانسمیترها و گیرنده‌های آنها به نوعی با یکدیگر در ارتباط باشند (۷). به عنوان مثال استرس تعداد گیرنده های آلفا و بتا‌آدنرژیک را تحت تاثیر قرار می‌دهد. احتمالاً این تغییرات بستگی به زمان و شدت استرس دارد. تکرار استرس تغییرات پایدارتری ایجاد میکند از جمله باعث می‌شود گیرنده های بتا در مغز کاهش یابند. تغییرات ابتدائی در آزادسازی نوراپی نفرین مغز که بوسیله اضطراب ایجاد می‌شود، توسط آنکفالینها با اثر بر رسیپتورهای الپینیدی مهار می‌شود(۸). تحریک نوروهای آدنرژیک باعث می‌شود که موج‌دات نسبت به استرس آسیب‌پذیر شوند و تزریق نورآدرنالین به مناطق ویژه‌ای از مغز موجب پیشرفت علائم استرس می‌گردد که احتمالاً نورآدرنالین از طریق کاهش تعداد گیرنده های بتا در تعدیل پیامدهای اضطراب مؤثر است . با توجه به مطالب اشاره شده هنوز نقش میانجی‌های عصبی بطور کامل بر روی 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 می‌رود از دستگاه انتقال عصبی (Neurotransmission) مورد رسیدگی قرارگیرد. لازم به یادآوری است که در مدل‌های حیوانی اضطراب و تست‌های انجام شده در این پروژه ، رفتار تعارض ارزیابی شده است. از این رو داروهایی که اثر تعارض (Anti conflict)

ورود به این بازوها (OE) ثبت می‌گردد. بعد از اتمام آزمایش مربوط به یک حیوان، ماز را تمیز نموده و آزمایش 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 بار مورد استفاده قرار می‌گیرد.

برای آنالیز کردن نتایج بدست آمده در هر دو روش آزمایش از آزمون تی استودنت (student's t-test) استفاده می‌شود.

نتایج

داروها معمولاً ۲۰ - 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 می‌نماید (OT) یادداشت می‌گردد.

نتایج بدست آمده از تجویز دزهای متعدد داروی آیدازوکسان نشان می‌دهد که این داروها تعداد شوکهای دریافتی توسط حیوان را بطور وابسته به دز افزایش می‌دهد (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 مونتهگومری می‌شود (جدول شماره ۱).

شوک الکتریکی دریافت میکند. در این مرحله تعداد شوکهایی که حیوان در طی مدت زمان ده دقیقه دریافت می‌نماید یادداشت می‌شوند و خواص 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 می‌گردد (۱،۱۰).

ب: تست ماز بعلاوه یا مونتهگومری 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 و به مدت ۵ دقیقه در یک محیط صفحه مانند ناآشنا (که آنها 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 می‌یابد (۱۲). بعد از این مدت، حیوان فوراً در مرکز ماز قرار داده می‌شود به طوری که جهت آن به سوی بازوهای بسته باشد. فرد آزمایش کننده نیز در فاصله دو متری ماز جای میگیرد. ورود حیوان به هر بازو زمانی محسوب میشود که هر چهار پنجه حیوان داخل محدوده بازو قرارگیرد. تست فوق در مدت زمانی ده دقیقه انجام می‌شود و در این مدت مجموع زمان صرف شده در بازوی باز (OT) و تعداد

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

| نام | غلظت mg / kg | زمان ماندن (OT) | تعداد ورودی (OE) |
|---------------|--------------|-----------------|------------------|
| | | Mean ± SD | Mean ± SD |
| کنترل | ۲ml آب مقطر | ۴/۴ ± ۱۷ | 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* |

تعداد نمونه = ۱۰

Mean ± SD = میانگین ± انحراف از معیار

* P < ۰/۰۵

تعدادی از موشها (mice) افزایش معنی‌داری را در تعداد دفعات ورود به بازوها در تست اضطراب مونثگومری ایجاد مینماید (۱۳) که این اثر توسط آگونستهای Azapirones تشدید میگردد (۱۴). همچنین دز خوراکی آن (۴۰ میلی‌گرم) در دوازده نفر داوطلب نرمال ایجاد آرامش نموده و اضطراب را کاهش میدهد (۱۵).

بعلاوه طی تحقیقات انجام گرفته توسط Engel و همکارانش معلوم گردیده که اثرات ضد اضطرابی بنزودیازپین‌هایی مانند آلپرازولام و دیازپام در تستهای حیوانی VT و MT در اثر تجویز توأم آلفا-دوانتاگونستها مانند آیدازوکسان و یوهیمبین تقویت می‌گردد (۱۶). هرچند که گزارشاتی مبنی بر این که داروی آیدازوکسان اثرات اضطراب‌زایی در مدل‌های حیوانی و انسانی از خود نشان داده است وجود دارد (۱۷، ۱۸)، لیکن در این تحقیق و گزارشات متعدد دیگر این دارو بطور برجسته از خود اثرات ضد اضطرابی نشان میدهد. مکانیزم احتمالی آن است که این دارو به عنوان یک آگونست نسبی آلفا- دو میزان فعالیت‌های نرونهاي نورآدرنژیک 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 نورون‌های مستقر در هسته فوق رابطه معکوس با این افزایش دارند، این موضوع اثرات ضد اضطرابی آیدازوکسان را توجیه می‌کند. همچنین پیشنهاد شده که گیرنده‌های آلفا- دو در ترمینالهای سیستم سروتونرژیک قرار داشته و آزادسازی این نوروترانسمیترها را ممکن است کنترل کنند (۲۱). از لحاظ تئوریک می‌توان گفت که آیدازوکسان قادر است بر روی این رسپتورها عمل نماید و موجب کنترل و تنظیم آزاد سازی سروتونین شود. حتی مشخص شده که این دارو بعضی اثرات رفتاری آگونستهای سروتونین مثل اثر ضد اضطرابی آنها را تقویت میکند (۲۲). بنابراین شاید بتوان گفت این خاصیت ضد اضطرابی آیدازوکسان مربوط به تداخل هورمونی با سیستم سروتونرژیک می‌باشد. علاوه بر این تجویز داخل صفاقی دزهای مختلف ۵ - هیدروکسی تریپتوفان اثرات دو گانه ای بر روی 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 دز کاربرد ۱۰۰ mg/Kg در تست MT

مقادیر بدست آمده در هر نوع آزمایش معنی‌دار می‌باشند ($P < 0/05$). همچنین تجویز داخل صفاقی دزهای متعدد داروی 5-HTP در متد وگل موجب افزایش شوکهای دریافتی میشود و نتایج نشان میدهد که در متد مونثگومری نیز زمان ماندن بر روی بازوهای باز و تعداد ورودی‌ها را نیز افزایش داده است. در هر متد اثرات ضد اضطراب آن معنی‌دار میباشد ($P < 0/05$) (جدول و نمودار شماره ۱).

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

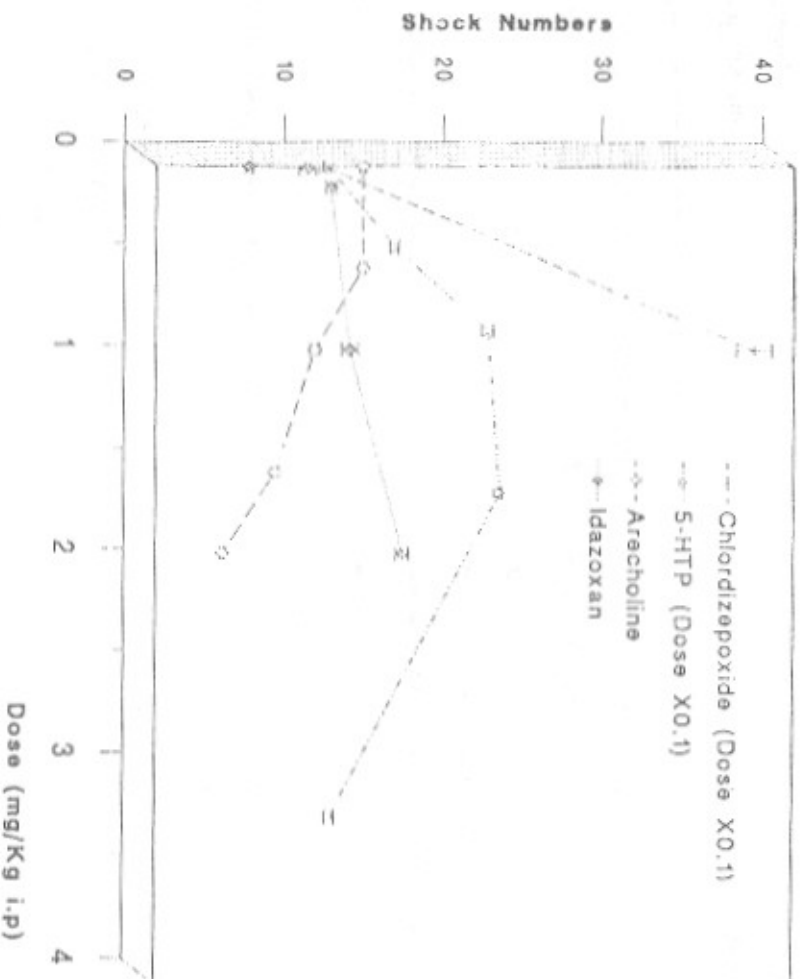
نتایج حاصل از بررسی دزهای مختلف آرکولین بر روی تعداد شوکهای دریافتی توسط رات در نمودار و جدول شماره ۱ نشان داده شده است. با توجه به این نتایج مشخص میشود که به غیر از پایین ترین دز کاربردی (۵ mg/Kg) در بقیه دزهای بکار رفته، آرکولین موجب کاهش تعداد شوکهای دریافتی در مقایسه با گروه کنترل شده است؛ و از طرفی در بالاترین دز کاربردی ۲۰ mg/Kg، کاهش شوکهای دریافت شده نسبت به گروه کنترل قابل توجه بوده و از لحاظ آماری معنی‌دار میباشد ($P < 0/05$). دز ۲ mg/Kg این دارو نیز در متد MT تعداد ورود به بازوهای باز و زمان ماندن بر روی آنها را بطور معنی‌داری کاهش میدهد ($P < 0/05$). برخلاف داروی آرکولین تجویز داخل صفاقی ۱۰ mg/Kg از داروی کلردیازپوکسید باعث افزایش تعداد شوکهای دریافتی در مقایسه با گروه کنترل شده (جدول شماره ۱) که این افزایش از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P < 0/05$). همچنین در متد مونثگومری 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 می‌گردد. 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 OE و OT در تست مونثگومری تأیید 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

میباشد در این تحقیق اثرات اضطراب زایی از خود نشان داده است (جدول ۱ و نمودار شماره ۱). همچنین در بررسی بعمل آمده توسط Keshavanetal بر روی افراد داروطلب 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 مبتزان خواب REM را که ارتباط نزدیکی با اضطراب دارد، بالا برده است (۳۲). باتوجه به این که اثرات ضدافسردگی سپروچیتادین را از طریق بلور که کردن رستپروموسکارینی 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 آدرنوزیک و سروتونوزیک اضطراب در راتها را تغییر داده اند که این تغییرات در مقایسه با کلردیازپروکسید که یک ترکیب ضد اضطرابی شناخته شده است کمتر میباشد ولی شاید با توجه به اینکه این دو ترکیب (HTP 5 - Idazoxan) وابسته به این سیستم ها عوارض جانبی کمتری دارند در آینده در درمان اضطراب های مختلف مورد استفاده قرارگیرند.



اضطراب ایجاد کرده است (۳۴). همچنین این دانشمندان گزارش کرده اند که ترکیب دیگری مثل پاراکروفیل آلین (p- CPA) که موجب تخلیه سروتونین مغز میگردد اثرات ضد اضطرابی از خود ظاهر میسازد (۳۵). گزارشات بالینی نیز اثرات ضد اضطرابی 5-HTTP را تایید میکند (۲۵). احتمالاً اثرات ضد اضطرابی این ترکیب از طریق اشغال رستپروهای 5-HT1 و همچنین تقویت سیستم گاباژریک باعث (۲۶) در صورتیکه اثر اضطراب زایی باپستی با اشغال گیرنده های 5-HT2 اعمال شود (۲۷). به هر حال نتایج حاصل از تحقیقات بدست آمده نشان میدهد که سیستم سروتونوزیک در پدیده اضطراب نقش بسزایی دارد و بیشتر داروهای مربوط به این سیستم مخصوصاً ترکیبات آگونیستی آن اثرات ضد اضطرابی همانند کلردیازپروکسید از خود نشان میدهند(۲۸،۲۹). حتی اخیراً گزارش شده که کلردیازپروکسید نیز اثرات ضد اضطرابی خود را همواره با داروی buspirone از طریق گیرنده های خود کار 5-HT1A اعمال میکند(۳۰).

نمودار شماره ۱- اثر داروهای Idazoxan و 5HTP بر اضطراب در سند وگن

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 neuropsychiatric disorders , Prog . Neuropharmacol. Biol . Psychiatry . 6(3) , 207 - 210 (1982).
۳- دانشکده نوابخشى : خلاصه مقالات سمپوزيوم استرس . تهران ص ۹۵ (۱۳۶۸)
- 4- Akiyama .K , Sutoo . D, The relationship between stress and epilepsy. 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 "involvement of different alpha - adrenoceptors ". Pharmacol.Biochem . Behaviour . 30, 47 -477 (1988).
- 10- Ketalar. 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 adrenoceptor 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- pyrimidinyl) - 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 antagonizes 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 alpha 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 anxiety 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 depletion 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).