مقاله پژوهشی

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال بیست و چهارم/شماره ۸۳/زمستان ۱۳۸۵

ارزیابی اثرات تجویز سیستمیک دوپامین بر اضطراب در موش‌های صحرایی نر

دکتر حجت‌الله علایی*، روح‌الله مولودی*، دکتر محمدرضا شریفی*، دکتر محمود حسینی**، عبدالله احمدی*

* گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

** گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ دریافت: ۱۳۸۵/۱۱/۲۳

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۶/۳/۳

چکیده:

مقدمه: اضطراب یک بیماری رایج درجامعه می‌باشد که نوروترا نسمیترهای متعددی در آن دخیل می‌باشند. هدف از پژوهش حاضر، تعیین اثر نوروترا نسمیتر دوپامین بر اضطراب در موش صحرایی نر بود.

روش ها: این مطالعهٔ تحلیلی از نوع تجربی (مداخله ای) در ۹۸ سر موش صحرایی نر در گروه‌های کنترل و آزمایش مورد بررسی قرار گرفتند. به گروه کنترل سالین و به گروه‌های آزمایشی غلظت های تهیه شده داروهای هالوپریدول (آنتاگونیست گیرنده دوپامین)، SKF38393 (آگونیست گیرنده D1 دوپامین)، کینپیرول (آگونیست گیرنده D2 دوپامین) به‌روش داخل صفاقی تزریق شد. برای بررسی اثر ضد اضطراب و اضطرابزایی از دو تست وگل و ماز بعلاوه استفاده شد.

یافته ها: با تزریق غلظت های مختلف هالوپریدول درتست وگل، با افزایش غلظت، تعداد دفعات عبور از جایگاه ایجاد شوک توسط دستگاه، نسبت به گروه کنترل افزایش یافت. درتست مازبعلاوه (M-EP) درغلظت ۰/۰۴ mg/kg هالوپریدول تعداد ورود به بازوی باز و زمان ماندن روی این بازو نسبت به کنترل افزایش یافت. تزریق غلظت‌های مختلف کینپیرول درتست وگل به ترتیب افزایش غلظت، تعداد دفعات عبور از جایگاه ایجاد شوک توسط دستگاه، نسبت به گروه کنترل را کاهش داد. در تست EP-M درغلظت ۱ mg/kg تعداد ورودی به بازوی باز و زمان ماندن روی این بازو نسبت به کنترل کاهش یافت.

نتیجه گیری: یافته های این تحقیق نشان می‌دهد با افزایش دوز هالوپریدول اثرات ضد اضطرابی آن باعث تغییرات معنی‌دار در رفتارموش ها شده و باعث کاهش اضطراب آن می شود. کینپیرول و SKF38393 با اشغال گیرندهای دوپامینی خاص خود اثر تحریکی مشابه دوپامین درو نزاد داشته و ایجاد اضطراب می‌کنند.

واژگان کلیدی: **دوپامین، تست وگل، تست ماز به‌علاوه، آگونیست گیرنده D1 و D2، آنتاگونیست دوپامین**

تعداد صفحات: ۸

تعداد جدول ها: –

تعداد نمودار ها: ۳

تعداد منابع: ۲۶

آدرس نویسندهٔ مسؤول: روح الله مولودی، گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

E-mail: xebatmoloudi@yahoo.com

www.mui.ac.ir

مقدمه

اضطراب عبارت است از افزایش بی قراری و تحریک پذیری که به‌صورت تغییرات رفتاری ظاهرمی‌شود. از علل آن تغییر سطح برخی نوروترانسمیترها و اتصال آن‌ها به رسپتورهای مربوطه می‌باشد(۱). علاوه بر نوراپی نفرین(۳-۲) و گلوتامات(٤) نروترانسمیترهای دخیل در فرایند اضطراب گابا و سروتونین هستند که در پاتوفیزیولوژی بیماری های اضطرابی و متعادل کردن فرایندهای عصبی نقش دارند(۵) همچنین گزارش‌هایی در مورد تغییرات نوروترانسمیترهای دوپامین و دینورفین در اثر اضطراب وجود دارد به‌نحوی که مقدار دوپامین در استریاتوم بالا می‌رود(٦-۲) و نورون‌های دوپامینرژیک قشر پره فرونتال فعال می‌شوند(٦). سیستم دوپامینرژیک مغز به‌عنوان یکی از نروترانسمیترهای دخیل در رفتار و تأثیرپذیر از محرک‌های روانی مطرح است(۷) گزارش شده که القاء کننده های استرس باعث افزایش آزاد سازی دوپامین در نواحی مختلف مغز از جمله قشر پرهٔ فرونتال مغز می‌شوند که باعث افزایش توجه و تحریک فرایندهای شناختی و رفتاری می شود(۹-۸). اماهنوز نقش این سیستم در این ویژگی‌های رفتاری و میزان حساسیت به محرک‌های روانی کاملا روشن نیست(۱۰) به‌طوری که درتحقیقات مختلف نتایج متفاوتی گزارش شده‌اند. باتوجه به این‌که در مورد اثرات استفاده از دوزهای مختلف آگونیست وآنتاگونیست گیرنده‌های دوپامین گزارش‌های متفاوتی وجود دارد به‌طوری‌که گزارش‌هایی وجود دارد که استفاده از آنتاگونیست‌های دوپامین (هالوپریدول، سولپراید) در موش‌های صحرائی تعداد ورود به بازوی باز و زمان ماندن دراین بازو رانسبت به گروه کنترل کاهش داده ودر واقع باعث افزایش اضطراب می‌شود(۱۱). عکس این نتایج به وسیلهٔ استفاده ازآنتاگونیست دیگری از دوپامین(SCH_{23390}) گزارش شده است(۱۲).جالب‌تر این‌که نتایج برخی پژوهش‌ها نشان می‌دهد که استفاده از دو نوع آگونیست مختلف دوپامین (آپومورفین، پنتیکسول) نتایج متفاوتی را دررابطه با اضطراب در حیوان نشان داده(۱۳). از اینرو نقش دوپامین در اضطراب از طریق تجویز دوزهای مختلف آگونیست و آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامین دراین تحقیق مورد بررسی قرار گرفت.

مواد وروش ها

حیوانات آزمایشگاهی: در این پژوهش از۹۸ سرموش صحرائی سفید نر، نژاد ویستار درمحدوده وزنی۲۰±۲۱۰ گرم استفاده گردید. اتاق نگهداری تحت سیکل روشنایی/ تاریکی ۱۲ ساعته (شروع روشنایی ساعت ۸ صبح) با دمای۲±۲۳ درجه سانتی‌گراد بود. یک هفته قبل حیوانات در اتاق نگهداری قرار داده شدند تا با محیط آشنا شوند. تمام آزمایش‌ها در روز انجام شد. آب و غذای کافی برای حیوانات تحت تست (Elevated plus-maze (EP-M به صورت آزاد وجود داشت اما در تست Vogelsحیوانات از دسترسی به آب در یک مدت زمانی خاص محروم بودند. هر موش فقط یک بار مورد آزمایش قرار می‌گرفت. در تست Vogels، ۷۰ عدد موش به یک گروه کنترل ۷ تایی وسه گروه آزمایش ۲۱تایی و درتست EP-M، ۲۸عدد موش به ٤ گروه ۷ تایی، شامل یک گروه کنترل و سه گروه آزمایش تقسیم و مورد آزمایش قرار گرفتند.

www.mui.ac.ir

داروها: هالو پریدول (آنتاگونیست گیرنده D_1 و D_2 دوپامینی) با دوزهای ۰/۰۱ ، ۰/۰۲ و ۰/۰٤ میلی‌گرم به‌ازای کیلوگرم وزن بدن، کینپیرول (آگونیست انتخابی گیرنده D_2 دوپامینی) با دوزهای ۰/۰۱، ۰/۰۱ و ۱ میلی‌گرم به‌ازای کیلوگرم وزن بدن و SKF_{38393} (آگونیست انتخابی گیرنده D_1 دوپامینی) با دوزهای ۵،۲/۵ و ۱۰میلی گرم به‌ازای کیلوگرم وزن بدن هر دوز به ۷ عدد موش و به گروه کنترل نیز حجم معادل نرمال سالین در تست وگل, به‌صورت داخل صفاقی (IP) تزریق شد. در تست ماز بعلاوه دوزهای ۰/۰٤ میلی‌گرم هالوپریدول، ۱ میلی‌گرم کینپیرول و ۱۰میلی‌گرم به‌ازای کیلوگرم وزن بدن SKF_{38393} هر دوز به ۷ سر موش وگروه کنترل نیزحجم معادل نرمال سالین به‌صورت داخل صفاقی (IP) تزریق شد(۱٤-۱۲). همه داروها از سیگما خریداری شدند.

تست وگل (Vogels conflict test): شامل یک اتاقک روشن و یک کانال است که یک طرف به اتاقک روشن و طرف دیگر آن به ظرف محتوی آب در انتهای کانال ختم می شود. در کف این کانال دو قطعه فلزی مسی مجزا متصل به لامپی وجود دارد که در اثر فشار به حیوان شوک وارد شده و لامپ روشن می‌شود. برای آموزش موش‌ها آن‌ها را به مدت ۳٦ ساعت از دسترسی به آب محروم سپس آن‌ها را ۵ دقیقه در اتاقک قرار دادیم تا مسیر پیدا کردن آب را بدون شوک یاد بگیرند و سیراب شوند. بعد از اطمینان از یادگیری حیوان مرحله بعد تزریق دارو بود که ۳٦ ساعت از دسترسی به آب محروم بودند. سپس آن‌ها در اتاقک قرارگرفتند تا برای دریافت آب مجبور به عبور از کانال از روی تسمه های فلزی شوند. بعد از عبور باردیگر، بجای اول بر گردانده می‌شدند. در مدت ۱۰ دقیقه، تعداد شوک‌های دریافتی ثبت و خواص اضطرابزایی و اضطراب زدایی داروهای تزریق شده با فرض اینکه دریافت شوک کمتر نشان دهنده افزایش اضطراب و ترس حیوان است و دریافت شوک بیشتر نشان دهنده کاهش اضطراب حیوان است بررسی شد(۱٦-۱۵).

تست ماز بعلاوه (Elevated plus-maze): این آزمایش برای تعیین اثرات اضطرابزایی و ضد اضطرابی داروها مورد استفاده قرار می گیرد و در یک اتاق نیمه تاریک انجام می شود. شامل یک ماز بعلاوه شکل روی یک پایه فلزی یک متری قرار دارد. چهار بازو به ابعاد (٤۰×۱۰cm) درکف هر بازو تور فلزی است که به راحتی محوطه زیر پا قابل دیدن است (کف اتاق در سطح زیر بازوها باید سفید شفاف باشد). دو بازو روبروی هم توسط دیواره سیاه رنگ فلزی به ارتفاع(۱۰cm) احاطه شده که به آن بازوی بسته و دو بازوی دیگر که فاقد دیواره می باشد بازوی باز نامیده می‌شوند. این چهار بازو در یک چهار راه به ابعاد (۱۰cm ×۱۰) در مرکز ماز همدیگر را قطع می‌کنند. قبل از شروع آزمایش(به‌مدت ۵ دقیقه) موش‌ها روی یک صفحه مرتفع در محیط نا آشنا (که آن هم روی بلندی قرار دارد) قرار می گیرند تا با این روش خطاهای تصادفی نسبت ورود به بازوها کاسته شود. بعد از آن حیوان را در مرکز ماز قرار داده به طوریکه جهت آن به سوی بازوی بسته باشد (آزمایش گر در فاصله دو متری از مرکز ماز قرار می‌گیرد) ورود به هر بازو زمانی محسوب می شود که هر چهار پنجه حیوان داخل محدوده بازوقرار گیرد. زمان این تست ۵ دقیقه و فقط یکبار برای هر حیوان انجام می شود. در این مدت، تعداد ورود به بازو های باز و مجموع زمان

www.mui.ac.ir

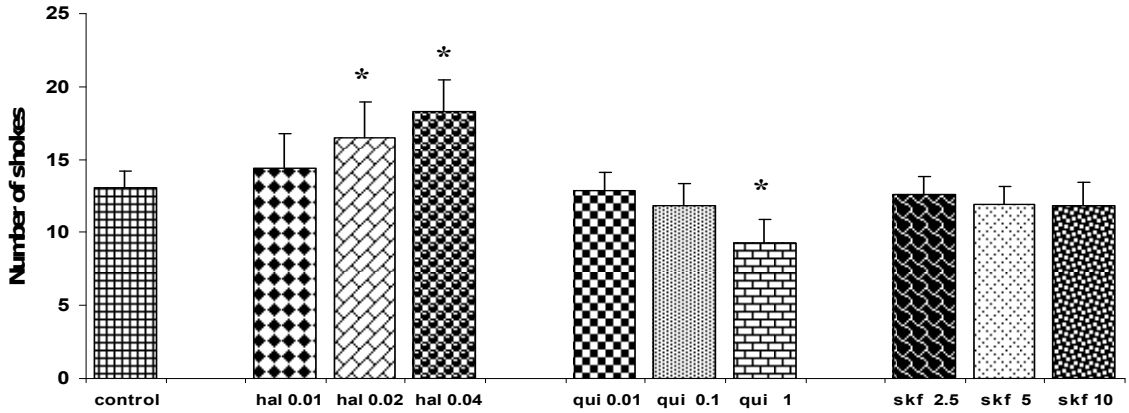
صرف شده در آن بازو ثبت و در گروه‌های کنترل و آزمایش مقایسه می شود. هر چه تعداد ورود به بازوی باز و زمان صرف شده در آن نسبت به گروه کنترل کمتر باشد رفتار شبه اضطرابی و در صورتی که بیشتر باشد رفتار ضد اضطرابی را نشان می دهد(۱۷).

تحلیل آماری: در وگل تست میانگین و انحراف معیار تعداد شوک دریافتی و در تست ماز بعلاوه میانگین وانحراف معیار تعداد ورود به بازوی باز و زمان صرف شده در بازوی باز در طی مدت ۵ دقیقه محاسبه شد و در گروه‌های آزمایش با گروه کنترل با استفاده از آنالیز واریانس مقایسه و تمام مقادیر کمتر از ($p< ۰/۰۵$) معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در تست وگل (نمودار۱) تزریق داخل صفاقی (IP) دوزهای هالوپریدول ۰/۰۱، ۰/۰۲ و۰/۰٤ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن به موش‌ها و بررسی رفتاری آن ها نشان داد که به ترتیب افزایش دوز هالوپریدول، تعداد دریافت شوک‌ها نسبت به گروه کنترل افزایش یافت که در دوزهای ۰/۰۲ و۰/۰٤ میلی‌گرم تغییرات رفتاری معنی‌دار شد ($p< ۰/۰۵$) اما تزریق (IP) دوزهای کینپیرول ۰/۰۱ ، ۰/۱ و ۱ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن و SKF_{38393} ۲/۵ ، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن، به موش‌ها و مطالعهٔ رفتاری آنها نشان داد که به ترتیب افزایش دوز این داروها تعداد دریافت شوک‌ها نسبت به گروه کنترل کاهش یافت که در دوز ۱میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن کینپیرول تغییرات رفتاری معنی‌دار شد.

درتست ماز بعلاوه همچنانکه از نتایج حاصل از نمودار ۲ و ۳ استنتاج می شود با تزریق داخل صفاقی ۰/۰٤ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن هالوپریدول تعداد ورود به بازوی باز (نمودار۲) و همچنین مجموع زمان صرف شده روی این بازو (نمودار ۳) در مدت ۵ دقیقه زمان آزمایش، نسبت به گروه کنترل افزایش پیدا کرد ($p< ۰/۰۵$). اما در تزریق ۱ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن کینپیرول تعداد ورود به بازوی باز

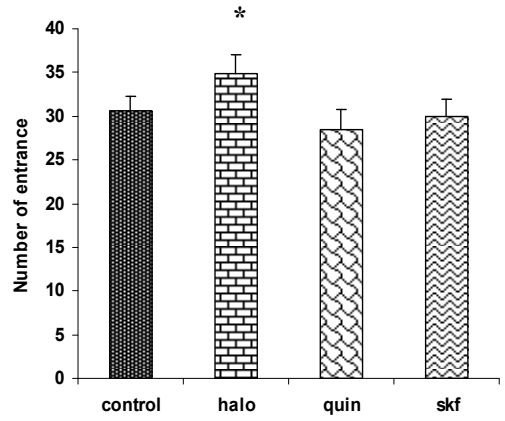


نمودار ۱. نمودار ستونی تعداد شوکهای دریافتی توسط گروه‌های تحت آزمایش در تست وگل (N= ۷ در هر گروه). در گروه‌هایی که هالو پریدول با دوزهای ۰/۰۲ و ۰/۰۴ میلی‌گرم به‌ازای کیلوگرم وزن بدن دریافت کرده اند، تعداد شوک‌های دریافتی افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دارد ($p< ۰/۰۵$*). در گروهی که کینپیرول با دوز ۱ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن دریافت کرده است تعداد شوک‌های دریافتی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشته است ($p< ۰/۰۵$*). SKF_{38393} در هیچ یک از دوزهای به‌کار رفته تغییر معنی‌داری ایجاد نکرده است. داده ها به صورت (Mean± SEM) بیان شده است.

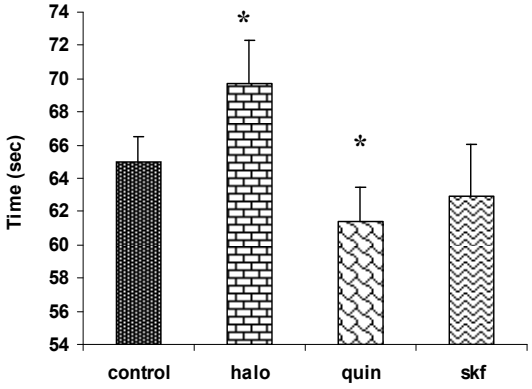
www.mui.ac.ir

(نمودار۲) و مجموع زمان صرف شده روی این بازو (نمودار ۳) در ۵ دقیقه نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری پیدا کرد ($p< ۰/۰۵$) اما در مورد SKF_{38393} این تغییرات معنی‌دار نشد.

شدند(نمودار ۱ تا ۳). درمطالعه ای استفاده از SCH_{23390} (آنتاگونیست D_1) در موش صحرائی باعث کاهش ترس ناشی از شوک دراین حیوان شد.(٦). درمطالعهٔ دیگری استفاده از کینپیرول باعث



نمودار ۲. تعداد ورود (در۵ دقیقه) به بازوی باز توسط گروه‌های تحت آزمایش در تست ماز بعلاوه (N=۷ در هر گروه). تعداد ورود در گروه هالوپریدول به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل بیشتر است (P<۰/۰۵*). داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean ± SEM) بیان شده است.



نمودار ۳. مجموع زمان صرف شده (در ۵ مدت دقیقه) در بازوی باز توسط گروه‌های تحت آزمایش در تست ماز به‌علاوه (N=۷ در هر گروه). زمان صرف شده در بازوی باز در گروه‌های دریافت کننده هالوپریدول افزایش و کینپیرول کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دارد(P< ۰/۰۵*). داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean ± SEM) بیان شده است.

بحث

در این پژوهش به منظور بررسی اثرات دوپامین بر روی اضطراب از داروهای آنتاگونیست و آگونیست دوپامین در غلظت‌های مختلف استفاده شد. بر اساس داده‌های به‌دست آمده در قسمت یافته‌ها هالوپریدول (آنتاگونیست دوپامین) به‌طور واضح و معنی‌دار باعث کاهش اضطراب در دو تست رفتاری در موش‌های تحت تیمار شد (نمودار ۱تا ۳). کینپیرول و SKF_{38393} که آگونیست‌های D_2 و D_1 هستند باعث رفتار شبه اضطرابی در موش‌های تحت تیمار افزایش ترس درحیوانات مورد آزمایش شد(۱۸). در همین مطالعه نشان داده شد که بلوک رسپتور دوپامینی D_2 بوسیله سولپراید (sulpiride) سبب کاهش ترس و اضطراب می شود(۱۹-۱۸). در یک بررسی، سطح دوپامین در آمیگدال (که دررفتارهای دفاعی ومحافظتی نقش دارد) حیواناتی که با میدازولام تیمار شده بودند نسبت به حیواناتی که با سالین تیمار شده بودند رفتار اضطرابی کمتری ازخود بروز دادند که اثرات رفتاری آن به‌صورت افزایش تعداد ورود به بازوی باز و زمان

www.mui.ac.ir

ماندن روی این بازو در تست ماز به‌علاوه بود که این اثر کاهش اضطراب احتمالا یا از طریق مهار پیش‌سیناپسی به‌وسیله سایر نروترانسمیترهای دخیل در اضطراب وکاهش آزادسازی دوپامین و یا از طریق تنظیم کاهشی رسپتورهای دوپامینی است(۲۰). به نظر می‌رسد که غلظت ومدت زمان تداوم آگونیست و آنتاگونیست‌های دخیل در الگوهای رفتاری برای اثرات معنی دار بر روی فعالیت‌های حرکتی در حیوان اثر گذار باشدبرای مثال افزایش تزریق کتامین (آنتاگونیست رسپتورهای NMDA) غلظت ناقل‌های دوپامین و سروتونین را افزایش می‌دهد(۲۱). همچنین در الگوهای رفتاری کاهش اضطراب مانند اسکیزوفرنی، اعلام شده که علائم رفتاری درارتباط باتداخل سیستمهای دوپامینرژیک و سروتونرژیک است یعنی افزایش فعالیت دوپامین و کاهش عملکرد سروتونین می باشد(۲۲). ترکیبات بنزودیازپینی از جمله دیازپام که به عنوان داروی ضد اضطراب به‌کار می‌رود، می تواند از طریق فعال کردن سیستم گابانرژیک باعث افزایش متابولیسم دوپامین گردد(٦).

در اختلالات اضطرابی تغییرات ساختمانی در نواحی تنظیمی ناقل‌های سروتونین مشاهده شده که ممکن است از تغییرات سایر نروترانسمیترها تأثیر پذیرفته باشد(۲٤-۲۳). در همین رابطه بیان شده که دوپامین می تواند روند درون بردن رسپتورهای 5-HT_{2A} را در غلظت‌های کافی و مدت زمان مشخص در سلول‌های HEK_{293} فعال کند(۲۵). اگرچه دوپامین به عنوان لیگاند رسپتور5-HT شناخته نمی شود اما مشخص شده که گیرنده‌های 5-HT_{1A} , 5-HT_3, 5-HT_{2C} را فعال می‌کند و به‌عنوان آگونیست نسبی موثر برروی این رسپتورها عمل می‌کند. هر چند که میزان تداخل و تمایل دوپامین به این رسپتورها ارتباطی با کارایی ندارد و جواب‌های تعدیلی آن بر روی این رسپتورها در غلظت‌های مختلف متفاوت است اما غلظت‌های میکرومولار آن لازم است(۲٦). همانطور که در قسمت یافته ها آمده SKF_{38393} نسبت به کینپیرول اثرات کم‌تری دارد که احتمالا ناشی از اثر سریع SKF_{38393} بر روی گیرنده‌ها و کاهش تراکم آن‌ها به‌صورت تنظیم کاهشی در یک مکانیسم جبرانی می باشد. نتایج مطالعهٔ ما و یافته های دیگران نشان می‌دهد که سیستم دوپامینرژیک و رسپتورهای دوپامینی D_1 و D_2 در اضطراب نقش دارند. ممکن است تغییرات غلظت آنتاگونیست (هالوپریدول) و آگونیست‌های (کینپیرول, SKF_{38393}) دوپامین احتمالا غیر از اثر بر گیرنده‌های دوپامین سایر سیستم‌های دخیل درفرآیند اضطراب مانند گابا وسروتونین را نیزتحت تأثیر قرارداده وتغییرات رفتار را در فرآیند اضطراب به صورت معنی‌دار تغییر دهد.

سپاس و قدردانی

از گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به خاطر فراهم کردن امکانات لازم جهت این تحقیق تشکر می‌شود.

منابع

1. Rang HP. Pharmacology. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003.

2. Pandaranandaka J, Poonyachoti S, Kalandakanond-Thongsong S. Anxiolytic property of estrogen related to the changes of the monoamine levels in various brain regions of ovariectomized rats. Physiol Behav 2006; 87(4):828-35.

3. Masse F, Hascoet M, Dailly E, Bourin M. Effect of noradrenergic system on the anxiolytic-like effect of DOI (5-HT2A/2C agonists) in the four-plate test. Psychopharmacology (Berl) 2006; 183(4):471-81.

www.mui.ac.ir

4. Cortese BM, Phan KL. The role of glutamate in anxiety and related disorders. CNS Spectr 2005; 10(10):820-30.
5. Clement Y. Structural and pharmacological aspects of the GABAA receptor: involvement in behavioral pathogenesis. J Physiol Paris 1996; 90(1):1-13.
6. Akiyama K, Sutoo D. The relationship between stress and epilepsy. Eur J Pharmacol 1990; 183:227-30.
7. Meng ZH, Feldpaush DL, Merchant KM. Clozapine and haloperidol block the induction of behavioral sensitization to amphetamine and associated genomic responses in rats. Brain Res Mol Brain Res 1998; 61(1-2):39-50.
8. Morrow BA, Elsworth JD, Rasmusson AM, Roth RH. The role of mesoprefrontal dopamine neurons in the acquisition and expression of conditioned fear in the rat. Neuroscience 1999; 92(2):553-64.
9. Espejo EF. Selective dopamine depletion within the medial prefrontal cortex induces anxiogenic-like effects in rats placed on the elevated plus maze. Brain Res 1997; 762(1-2):281-4.
10. Sora I, Wichems C, Takahashi N, Li XF, Zeng Z, Revay R, et al. Cocaine reward models: conditioned place preference can be established in dopamine- and in serotonin-transporter knockout mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95(13):7699-704.
11. Siemitkowski H, Sienkiewicz-Jarosz H, Czlonkowska AI, Szyndler J, Bidzinski A, Plaznik A. The effects of dopamine D2 receptor ligands on novelty-induced behavior in the rat open field test. Neur Res Commun 2000; 27(3):155-63.
12. Neisewander JL, Lucki I, McGonigle P. Behavioral and neurochemical effects of chronic administration of reserpine and SKF-38393 in rats. J Pharmacol Exp Ther 1991; 257(2):850-60.
13. Broersen LM, Abbate F, Feenstra MG, de Bruin JP, Heinsbroek RP, Olivier B. Prefrontal dopamine is directly involved in the anxiogenic interoceptive cue of pentylenetetrazol but not in the interoceptive cue of chlordiazepoxide in the rat. Psychopharmacology (Berl) 2000; 149(4):366-76.
14. Wiedemann DJ, Garris PA, Near JA, Wightman RM. Effect of chronic haloperidol treatment on stimulated synaptic overflow of dopamine in the rat striatum. J Pharmacol Exp Ther 1992; 261(2):574-9.
15. Clement Y, Chapouthier G. Biological bases of anxiety. Neurosci Biobehav Rev 1998; 22:623-33.
16. Sakurai-Yamashita Y, Kataoka Y, Yamashita K, Miyazaki A, Ushio M, Mine K et al. Conflict behavior and dynamics of monoamines of various brain nuclei in rats. Neuropharmacology 1989; 28(10):1067-73.
17. Wall PM, Messier C. Ethological confirmatory factor analysis of anxiety-like behaviour in the murine elevated plus-maze. Behav Brain Res 2000; 114(1-2):199-212.
18. Ponnusamy R, Nissim HA, Barad M. Systemic blockade of D2-like dopamine receptors facilitates extinction of conditioned fear in mice. Learn Mem 2005; 12(4):399-406.
19. Garcia AM, Martinez R, Brandao ML, Morato S. Effects of apomorphine on rat behavior in the elevated plus-maze. Physiol Behav 2005; 85(4):440-7.
20. Carvalho MC, Albrechet-Souza L, Masson S, Brandao ML. Changes in the biogenic amine content of the prefrontal cortex, amygdala, dorsal hippocampus, and nucleus accumbens of rats submitted to single and repeated sessions of the elevated plus-maze test. Braz J Med Biol Res 2005; 38(12):1857-66.
21. Becker A, Peters B, Schroeder H, Mann T, Huether G, Grecksch G. Ketamine-induced changes in rat behaviour: A possible animal model of schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003; 27(4):687-700.
22. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck C, Gil R, D'Souza DC, Krystal J et al. Dopamine and serotonin transporters in patients with schizophrenia: an imaging study with [(123)I]beta-CIT. Biol Psychiatry 2000; 47(5):371-9.
23. Gelernter J, Cubells JF, Kidd JR, Pakstis AJ, Kidd KK. Population studies of polymorphisms of the serotonin transporter protein gene. Am J Med Genet 1999; 88(1):61-6.
24. Ohara K, Suzuki Y, Ochiai M, Tsukamoto T, Tani K, Ohara K. A variable-number-tandem-repeat of the serotonin transporter gene and anxiety disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1999; 23(1):55-65.
25. Bhattacharyya S, Puri S, Miledi R, Panicker MM. Internalization and recycling of 5-HT2A receptors activated by serotonin and protein kinase C-mediated mechanisms. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99(22):14470-5.
26. Oz M, Zhang L, Rotondo A, Sun H, Morales M. Direct activation by dopamine of recombinant human 5-HT1A receptors: comparison with human 5-HT2C and 5-HT3 receptors. Synapse 2003; 50(4):303-13.

www.mui.ac.ir

ORIGINAL ARTICLE
Journal of Isfahan Medical School
Vol 24, No 83, Winter 2007

Received: 12.2.2007
Accepted: 24.5.2007

Effects of Dopamine Administration on Anxiety in Male Rat

Alaee H PhD*, Mouludi R MSC*, Sharifi MR PhD*, Hosseini M PhD**, Ahmadi A MD*

* Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan
** Department of Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad

Abstract

Background: Anxiety is a common disease in the society. Several neurotransmitters. The aim of this study was to investigate indirect effect of dopamine on anxiety in rat.

Methods: In this experimental study, eight male rats were divided into control and experimental groups. The control group received saline and the tested groups received different IP doses of drugs haloperidol (dopamine receptor antagonist), SKF38393 (dopamineD1 receptor agonist) and quinpirol (dopamine D2receptor agonist). For studying of anxiety-like and antianxiety effects Vogels conflict test and Elevate plus-maze (EP-M) test were used.

Findings: Injection of different doses of haloperidol in rats could increase the number of times of passing through place of received shock by apparatus in comparison with control group in Vogels test. In EP-M test, injection of 0.04 mg/kg of haloperidol increased the number of entrance to open arm and time spent on arm comparing to the control group. Quinpirol diminished the number of times of passing through place of receiving shock in comparison with control group in Vogels test. In EP-M test in dose 1 mg/kg number of entrance to open arm and the time spent on arm decreased comparing to the control group.

Conclusion: The findings of this study showed that by increasing the doses of haloperidol, the effect of this antagonist has been significant and diminished anxiety. The SKF38393 and Quinpirol by occupying their own dopamine receptor D1, D2 had an effect like endogenous dopamine and made the rats anxious.

Key words: **Dopamine, Vogel's conflict test, EP-M test, antagonist, D1and D2 receptor agonist**

Page count: 8
Tables: 0
Figures: 3
References: 26

Address of Correspondence: Ruhollah Mouloudi, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
E-mail: xebatmoloudi@yahoo.com