Archive of SID

مجلهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۲۸ شماره ۲ تابستان ۱۳۸۵ صفحات ۵۹- ۵۵

نقش سیستم سروتونرژیک مغز در بروز الگوی رفتاری ناشی از استرس

سعید دادش زاده: فوق لیسانس فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط
E-mail: Saiddadashzade@Yahoo.Com
هادی ابراهیمی: مربی بخش فیزولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
عبدالوهاب وهاب زاد: دانشیار بخش فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران
دکتر مصطفی محمدی: دانشیار بخش فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۴/۵/۳۱، **پذیرش**: ۸۴/۸/۲۵

چکیده

زمینه و اهداف: امروزه در مطالعه اثرات روان تنی استرس به نقش سیستم مونوآمینی مغز توجه بیشتری می شود و مشخص گردیده که استرس موجب بروز رفتارهایی می شود که از طریق فعال نمودن سیستم های مونوآمینی از جمله سیستم سروتونرژیک بروز می کند. این مطالعه با هدف بررسی آثار سیستم سروتونرژیک مغز برروی پاسخ های رفتاری ناشی از استرس انجام شده است.

روش بررسی: چهار گروه از موشهای صحرایی نر آلبینو ویستار (با وزن ۳۰۰- ۲۵۰ گرم) انتخاب شدند . گروه شاهد تحت استرس فشار دادن دم به مدت ۵ دقیقه قرار گرفتند. استرس منجر به بروز انواع پاسخ های رفتاری نظیر جویدن ،لیسیدن و تهاجم می شود. در این مطالعه طول مدت جویدن اندازه گیری شد. در گروههای دیگر تحت شرایط بیهوشی با کلرال هیدرات (۴۰۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم داخل صفاقی) پروب میکرودیالیز در هسته سجافی خلفی کاشت شد. گروه کاذب در حالیکه سرم رینگر (۲ میکرو لیتر در دقیقه) دریافت می کردند تحت استرس فشار دادن دم قرار گرفتند. در گروه سوم از محلول رینگر حاوی غلظت بالایی از پتاسیم (۱۰۰ میلی مول در لیتر) و گروه چهارم از محلول رینگری که کلرید کادمیم جایگزین کلرید کلسیم شده بود استفاده گردید و پاسخ رفتاری ناشی از استرس مشابه گروههای کاذب و کنترل اندازه گیری شد .

یافته ها: در گروه کاذب در مقایسه با گروه شاهد اختلاف معنی داری وجود نداشت. طول مدت پاسخ رفتاری در گروه سوم کاهش معنی داری داشت ($p<۰/۰۰۱$) . در حالیکه در گروه چهارم افزایش معنی داری ($p<۰/۰۰۳$) در پاسخ رفتاری در مقایسه با گروههای شاهد و کاذب وجود داشت.

نتیجه گیری: نتایج ما چنین پیشنهاد می کنند که: ۱- سیستم سروتونرژیک مغز در پاسخ دهی حیوان به استرس و بروز الگوی رفتاری خاص اثر مهاری دارد.۲- با توجه به نتایج این مطالعه اطلاعات قبلی ما را در مورد نقش منوآمین ها را در روند استرس افزایش می دهد.۳- این یافته ها منجر به اختصاصی شدن درمان بیماری های ناشی از استرس و نیز سبب کاهش عوارض جانبی داروهای تجویز شده می شود.

کلید واژه ها: استرس، سیستم سروتونرژیک، سروتونین، رفتار

مقدمه

امروزه مطالعات زیادی در مورد استرس و اثرات آن در بروزانواع اختلالات روانی ورفتاری انجام می شود. این مطالعات به اهمیت نقش سیستمهای نوروترانسمیتری از جمله آدرنرژیک و سروتونرژیک مغز در مکانیسم های مغزی مربوط به استرس ورفتارهای ناشی ازآن اشاره دارند (۱). تهی شدن مغز از سروتونین در اثر استفاده از رزرپین موجب کاهش قابل ملاحظه ای درفعالیت رفتاری می شود.سروتونین از نظر ساختمانی با داروهای موثردر بعضی از بیماریهای روانی رابطه دارد. بطوریکه اختلالات فیزیولوژیک و رفتاری متعددی به نقص در عملکرد سروتونین مغز نسبت داده می شود (۲).

حدود ۹۰٪ سروتونین در سلولهای انتروکرومافین دستگاه گوارش و ۲- ۱٪ در مغز و قسمت اعظم بقیه در پلاکت ها واقع شده است. مجموعه های سلولی سروتونرژیک مغز عمدتاً در هسته ها ی سجافی[1] در ساقه مغز که از انتهای تاجی مزانسفال شروع و تا قسمت دمی بصل النخاع ادامه می یابد قرار گرفته اند. آکسون این نورونها بصورت شبکه وسیعی از فیبرهای عصبی سروتونرژیک به تمام سطوح مغز و طناب نخاعی می روند. تمام استرس ها وارد مناطقی از مغز از جمله سیستم سروتونرژیک و آدرنرژیک و غیره می شود. به دنبال استرس نورونهای این مناطق فعال گردیده و از انتهای آکسونی آنها که تقریبا به تمام نواحی مغز رفته اند نوروترانسمیتر آزاد و موجب فعال شدن و یا مهار آن مناطق میشود. این پدیده میتواند منجر به بروز رفتار خاصی بشود(۳).

در این زنجیره (استرس- سیستم سروتونرژیک – هسته ها و نواحی مغزی – الگوی رفتاری) حلقه های متعددی به عنوان نقاط

1. Raphe Nuclei

www.SID.ir

Archive of SID

تنظیمی برای افزایش فعالیت و پاسخ دهی و یا مهار آنها وجود دارد. در این ارتباط به موارد زیر می توان اشاره کرد: ۱- انواع متعددی از استرس ها وجود دارند که می توان حیوان را در معرض آن قرار داد و اثراتش را بررسی کرد(٤). ۲- مراحل مختلف چرخه حیاتی سروتونین شامل ساخته شدن، آزاد شدن، متابولیسم، برداشت مجدد و داروهای انتخابی متعددی که می تواند بر روی هر یک از این مراحل موثر واقع شود (۵). ۳- سیستم سروتونرژیک مغز تقریبا به تمامی نواحی مغزی انشعاباتی می فرستد. بطوریکه تحریک یا مهار هر یک از این مناطق ممکن است آثار قابل توجهی بر روی رفتار داشته باشد(٦). ٤ - گیرنده های متعدد سروتونین که اثرات تحریکی ویا مهاری دارند (۷). ۵- حیوان در مقابل عوامل استرس زا رفتارهای گوناگونی از خود نشان می دهد (۸).

هر یک از محققین حلقه یا حلقه هایی از این شبکه وسیع را مورد مطالعه قرار داده اند و گاهی نتایج متفاوتی نیز گزارش شده است (۹). در نهایت این نتایج در کنار هم قرار خواهند گرفت ومنجر به پاسخگویی به سوالات زیادی در مورد استرس و عوارض ناشی از آن ودرمان آنها خواهد شد. بطوریکه تعیین نقشه دقیق مسیرهای عصبی مرتبط با استرس و نیز مکانیسم عمل آنها می تواند به درمان اختصاصی بیماری های روان تنی گردیده و از عوارض جانبی داروهای مورد استفاده کاسته گردد. در این مطالعه نقش هسته های سجافی در بروز الگوی رفتاری جویدن ناشی از استرس فشار دادن دم در موشهای صحرایی نر مورد مطالعه قرار کرفته است تا در این زنجیره پر معما به بعضی از سوالات موجود پاسخ داده شود.

مواد و روش ها

موشهای صحرائی سفید (آلبینو ویستار) با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم که تحت شرایط معمول آزمایشگاه (۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری و با غذای فشرده آماده تغذیه می شدند، انتخاب گردیدند. این موشها آب و غذای کافی در اختیار داشتند و تقریبا در محیطی بدور از عوامل استرس زا به مدت دو هفته نگهداری شدند. پروبهای میکرودیالیز U شکل آماده (با قطر خارجی ۳۰۰ میکرون و ۴ میلی متر ضخامت غشاء دیالیز کننده ساخت شرکت (Ungresdt) تحت شرایط بی هوشی با هیدرات کلرال ۱۰ درصد (۴۰۰ mg/kg داخل صفاقی) وبا روش استریوتاکسی در مغز موشها کاشته شد. برای کاشت پروب در هسته سجافی خلفی از اطلس پاکسینوز و مشخصات فضایی (فاصله قدامی – خلفی از برگما۷/۶۴ mm و فاصله کناری از خط میا نی۳/۲ mm وعمق از سخت شامه با زاویه ۲۵ درجه استفاده شد(۱۰). به دلیل اینکه مجرای مرکزی مایع مغزی- نخاعی درست بالای این هسته می باشد. برای جلوگیری از قطع وپارگی آن هنگام عبور پروب از زاویه ۲۵ درجه استفاده شد.

یک گروه از موشها به عنوان گروه شاهد ، بدون کاشت پروب تحت استرس فشار دادن دم قرار گرفتند . بدین منظور گیره کاغذ به مدت ۵ دقیقه به حدود ۲/۵ سانتی متری انتهای دم حیوان بسته می شد. استرس فشار دادن دم منجر به بروز رفتارهایی مانند لیسیدن، جویدن و حملات تهاجمی در حیوان می شود(۱۱). در این مطالعه طول مدت پاسخ رفتاری جویدن با استفاده از کورنومتر یادداشت گردید. در گروه دوم که بعنوان کاذب در نظر گرفته شده بودند، ۱۲ ساعت بعد از کاشت پروب در حالی که جریان مایع نخاعی مصنوعی (کلرید سدیم ۰/۸۶ g/dl، کلرید پتاسیم ۰/۳g/dl و کلرید کلسیم ۰/۳۳ g/dl) توسط پمپ تزریق اتوماتیک به میزان ۲ µl/min در پروب برقرار بود، استرسی مشابه گروه شاهد اعمال شد و طول مدت پاسخ رفتاری یادداشت شد. در دو گروه دیگر از موشها بعنوان گروه های آزمایش به ترتیب از محلول رینگر حاوی غلظت بالایی از پتاسیم (۱۰۰ میلی مول در لیتر) و محلول رینگری که کلرید کادمیم جایگزین کلرید کلسیم شده بود» استفاده گردید و استرسی مشابه گروههای شاهد و کاذب اعمال شد و طول مدت پاسخ رفتاری ثبت گردید. گروه حیوانات کاذب با گروه شاهد و همچنین دو گروه مورد آزمایش با گروههای شاهد و کاذب مورد مقایسه و آنالیز آماری قرار گرفتند. برای مقایسه بین گروهی از روش آماری آنالیز واریانس در برنامه SPSS استفاده گردید.

یافته ها

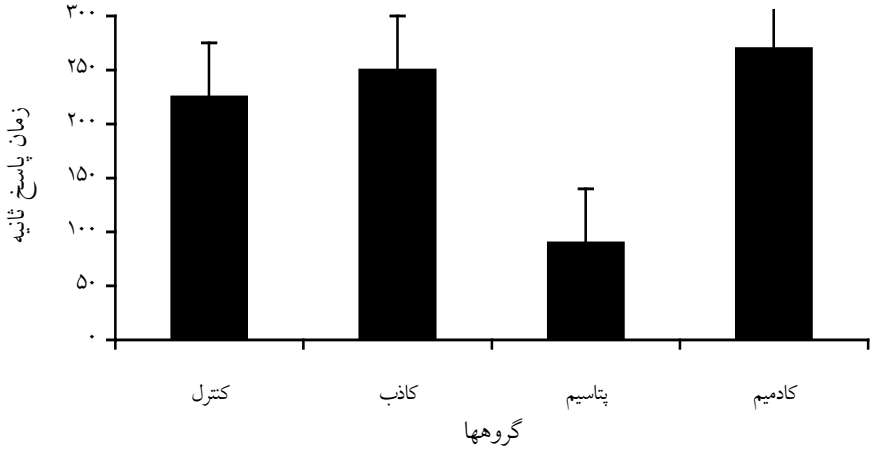
آزمایشها با هدف بررسی آثار سیستم سروتونرژیک مغز در پاسخهای رفتاری ناشی از استرس در موشهای صحرایی نر آلبینو ویستار انجام شدند. در جهت رسیدن به این هدف پروتکلهای تهیه شده به اجرا درآمدند و نتایج به دست آمده از این مطالعه، با روش آماری آنالیز واریانس در برنامه SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند که نتایج این تجزیه و تحلیل آماری در جدول۱ و شکل۱ آورده شده است . در گروه کنترل میانگین طول مدت پاسخ به استرس۷± ۲۳۳ ثانیه میباشد. در گروه کاذب میانگین زمان پاسخ به استرس ۱۰ ±۲۵۰ می باشد و اختلاف معنی داری با گروه کنترل نشان نمی دهد. در گروه پتاسیم میانگین زمان پاسخ به استرس ۱۵ ±۹۲ ثانیه می باشد و کاهش معنی داری($p<۰/۰۰۱$) در زمان پاسخ به استرس در مقایسه با گروه کنترل و کاذب مشاهده شد. در گروه کادمیم میانگین زمان پاسخ به استرس ٤ ±۲۷۵ می باشد و افزایش معنی داری ($p<۰/۰۰۳$) در زمان پاسخ به استرس مشاهده شد.

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱: طول مدت پاسخ رفتاری به استرس فشار دادن دم بر حسب ثانیه

شماره	گروه کنترل	گروه کاذب	گروه K^+	گروه Cd^{2+}
۱	۲۱۶	۲۵۰	۱۵۰	۲۷۰
۲	۲۶۲	۲۷۵	۸۰	۲۷۵
۳	۲۶۰	۲۳۷	۱۴۵	۲۸۵
۴	۲۳۰	۲۷۱	۹۰	۲۹۵
۵	۲۳۰	۲۷۰	۵۰	۲۷۰
۶	۲۲۰	۲۵۰	۷۰	۲۶۵
۷	۲۱۴	۲۰۰	۶۰	۲۷۵
میانگین	۲۳۳±۷	۲۵۰±۱۰	۹۲±۱۵	۲۷۵±٤
	–	–	p<۰/۰۰۱	p<۰/۰۰۳



نمودار۱: دیاگرام ستونی طول مدت پاسخ به استرس را در چهار گروه حیوانات نشان می دهد . در گروه کنترل میانگین طول مدت پاسخ به استرس۷± ۲۳۳ ثانیه میباشد. در گروه کاذب میانگین زمان پاسخ به استرس ۱۰ ±۲۵۰ می باشد و اختلاف معنی داری با گروه کنترل نشان نمی دهد . در گروه پتاسیم میانگین زمان پاسخ به استرس ۱۵ ±۹۲ ثانیه می باشد و کاهش ($p<۰/۰۰۱$) در زمان پاسخ به استرس در مقایسه با گروه کنترل و کاذب مشاهده شد. در گروه کادمیم میانگین زمان پاسخ به استرس ٤ ±۲۷۵ می باشد و افزایش معنی داری ($p<۰/۰۰۳$) در زمان پاسخ به استرس مشاهده شد.

بحث

سروتونین حدود چهل و پنج سال پیش کشف گردید اما برای فهم تاثیر سروتونین مغز در استرس و عادت کردن به آن موضوعی است که هنوز هم بشدت مورد بررسی و مطالعه قرار دارد(۳). این تحقیقات بیشتر بر روی هسته های رافه در مغز میانی متمرکز شده است، زیرا سروتونین می تواند فعالیت سیستم سروتونرژیک بالارو و آزاد شدن سروتونین از انتهاهای عصبی مغز قدامی را کنترل نماید(۱۲). مطالعات نشان داده است که افزایش سطح سروتونین مغز سبب کاهش رفتار پرخاشگری در حیوانات می شود و متابولیسم غیر طبیعی آن اساس نوروبیولوژیکی آسیب پذیری در مقابل افسردگی و ابتلاء دراز مدت به پرخاشگری عنوان شده است و سیستم سروتونرژیک در تعدیل صفات مشخصه افراد پرخاشگر و کاهش افسردگی دخالت دارد. تهاجم ، گاز گرفتن و سایر رفتارهای مشابه بخشی از رفتارهای مورد مطالعه در پرخاشگری جوندگان با رفتار تهاجمی می باشند. با استفاده از روشهای فارماکولوژیکی که منجر به افزایش سطح سروتونین ویا تحریک گیرنده های 5-HT1 می شوند، رفتارهای ذکر شده کاهش می یابند (۱۳). اجسام سلولی نورونهای سروتونرژیک به صورت مجموعه هائی قرار گرفته اند که عمدتا" در هسته های سجافی در درون ساقه مغز و نزدیک خط میانی که از انتهای تاجی[1] مزانسفال شروع و تا قسمت دمی[2] بصل النخاع ادامه می یابد، گسترش دارند. چندین فاکتور داخلی و خارجی در نورونهای سروتونرژیک وجود دارند که آزاد شدن سروتونین را در هسته های سجافی خلفی و میانی تنظیم می نمایند. از جمله نشان داده شده است که آزاد شدن سروتونین از هسته سجافی تاجی بیشتر وابسته به غلظت یونی Ca می باشد در حالیکه آزاد شدن آن از هسته های خلفی و میانی وابسته به فعالیت اتورسپتورهای سروتونین در این هسته ها

1. Rostral
2. Coudal

www.SID.ir

Archive of SID

می باشد. بنظر می رسد اتورسپتورهای سروتونین بطور مداوم آزاد شدن سروتونین در هسته های سجافی را مهار نمی کنند، اما یک نقش حس گر در پاسخ به تغییر سطح ناقل عصبی دارند(۳). بنابر این مکانیسم فعالیت هسته های مختلف سجافی و اثراتی که بر روی رفتار خواهند داشت می تواند متفاوت باشد. نتایج ما که با روش فیزیولوژیک و ایجاد تغییر در تحریک پذیری در نورونهای هسته سجافی خلفی انجام شد، نشان میدهد که تزریق محلول رینگر حاوی غلظت بالایی از پتاسیم (۱۰۰ میلی مول در لیتر) بدرون هسته سجافی خلفی با افزایش آزاد شدن سروتونین موجب کاهش معنی داری($p<۰/۰۰۱$) در الگوی رفتاری جویدن ناشی از استرس فشار دادن دم در موشهای صحرایی می شود. بر اساس مطالعات Wightman تزریق پاراکلروآمفتامین با مهار بازجذب سروتونین و تحریک آزاد شدن آن جویدن القاء شده در اثر استرس را بصورت وابسته به دوز کاهش می دهد . در حالیکه در موشهایی که قبلاً با پارا کلروآلانین (مهار کننده سنتز سروتونین) درمان شده بودند، اثری نداشت(۱۴). تزریق فولوگزتین به موشهای صحرایی نیز با اثر مهاری در بازجذب سروتونین سبب کاهش تعداد گاز گرفتن در اثر استرس عامل مزاحم می شود(۱۵). در یک مطالعه که در دستگاه ماز[1] با موشهای صحرایی نر انجام شد، مشاهده گردید که تخریب نورونهای سروتونرژیک موجود در هسته سجافی میانی موجب بروز رفتارهای شبه اضطرا بی در حیواناتی که بصورت مزمن استرس مقید کردن دریافت کرده بودند، می شود(۱۳). نتایج ما نیز موید مطالعات بالا می باشد . در گروه دیگری از حیوانات با تزریق رینگر که در آن یونهای کادمیم جایگزین کلسیم شده بود، میزان تخلیه الکتریکی نورونهای سروتونرژیک را کاهش دادیم (۱۶). این عمل منجر به کاهش آزاد شدن سروتونین در تمامی نواحی مغز که هسته سجافی خلفی به آن نواحی فراافکنی دارد، می شود. نتیجه این عمل افزایش معنی داری ($p<۰/۰۰۱$) در زمان پاسخ به استرس می باشد. مطالعات متعددی نیز نشان می دهند که کاهش فعالیت سیستم سروتونرژیک با افزایش رفتار پرخاشگری در ارتباط می باشد. بنا براین براساس این مطالعه می توان گفت که سروتونین در آن نواحی از مغز که ممکن است در رفتارهای القاء شده در اثر استرس نقش داشته باشند، اثر مهاری دارد. ا نسانها نیز در زندگی روزمره خود با عوامل استرس زا برخورد دارند، اما کیفیت استرس، عوامل فیزیولوژیک موثر در حالات روانی و ماهیت رفتارهای ناشی از استرس هنوز مورد بحث می‌باشند. از طرفی در مورد نوع میانجی‌های شیمیایی که در اثر استرس در بدن فعال می‌شوند نظریات و عقاید مختلفی ارائه شده است. از جمله این مواد کورتیزول می‌باشد که در اثر تغییر در فعالیت محور هیپوتالاموس – هیپوفیز قدامی – غده فوق کلیوی، سطح آن تغییر می کند (۱۷و۱۸). فعالیت سیستم عصبی اتونومیک نیز در این راستا مورد توجه قرار گرفته است، مثلاً تحریک اعصاب پاراسمپاتیک می تواند منجر به زخم معده و اعصاب سمپاتیک فشار خون را موجب شود. از طرف دیگر می‌دانیم که فعالیت هیپوتالاموس و در نتیجه سیستم عصبی اتونومیک و نیز ترشح هورمونهای هیپوفیز قدامی و خلفی تحت تاثیر مناطق دیگر مغز از جمله سیستم لیمبیک وقشر مغز قرار می‌گیرند(۱۹).

امروزه در مطالعه اثرات روان‌تنی استرس به نقش سیستمهای مونوآمینی توجه بیشتری شده است چرا که این سیستمها، قشر مغز و سیستم لیمبیک را تحت تاثیر قرار داده و سبب پاسخ دهی صحیح دیگر مناطق مغزی به تحریکات و احساسات و پاسخ های مناسب به استرس‌ها و بروز تغییرات فیزیولوژیک و رفتاری خاصی می‌شوند. همانطور که قبلاً نیز اشاره کردیم فعال شدن سیستم سروتونرژیک در آمیگدال و بعضی از هسته‌های هیپوتالاموس در کاهش بخشی از رفتارهای القا شده در استرس نقش دارند و مطالعات ما نیز بروش دیگری این مطالعات را تأیید میکند (۲۱و۲۰).

References

1. Neumaier JF, Edwards E, Plotsky PM: 5-HT(1B) mrna regulation in two animal models of altered stress reactivity . Biol Psychiatry. 2002 1; **51**(11); 902-8.
2. Emerson AJ, Kappenman DP, Ronan PJ, Renner KJ, Summers CH: Stress induces rapid changes in serotonergic activity, restraint and exertion. Behav Brain Res. 2000 15; **111**(1-2); 83-92.
3. Chaouloff F, Berton O, Mormede P: Serotonin and stress. Neuropsychopharmacology, 1999; **21**(2 Suppl); 28S-32S.
4. Funada M, Hara C: Differential effects of psychological stress on activation of the 5-hydroxytryptamine- and dopamine-containing neurons in the brain of freely moving rats. Brain Res, 2001; 18; **901**(1-2); 247-51.
5. Zhao Y, Zhang HT, O'Donnell JM: Antidepressant-induced increase in high-affinity rolipram binding sites in rat brain;dependence on noradrenergic and serotonergic function. J Pharmacol Exp Ther, 2003; **307**(1); 246-53.
6. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S: Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders, a comprehensive review. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003; **27**(1); 85-102.
7. Hedlund PB, Sutcliffe JC: Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT7 receptor research. Trends Pharmacol Sci. 2004; **25**(9); 481-6.
8. Gamaro GD, Manoli LP, Torres LL, Silveira R, Dalmaz C: Effects of chronic variate stress on feeding behavior and on monoamine levels in

1. Elevated plus maze

www.SID.ir

Archive of SID

different rat brain structures. Neurochem Int. 2003; **42**(2); 107-14.
9. Trneckova L, Sida P. Hynie S, Krejci I, Hlinak Z, Klenerova V: Effects of two types of restraint stress on the spontaneous behaviour in rats. Acta Medica (Hradec Kralove), 2004; **47**(3); 177-80.
10. Paxinos G, Watson C: The rat brain in sterotaxic coordinates. (2th ed) A cademic press New york, 1986 21,60,80.
11. Antelman SE, Szehtman H, Chinp, Fisher A: Tail Pinch-induced eating, gnawing and licking behaviur in rats. Brain-Res; 1975; **99**; 319-337.
12. Adell A, Celada P, Abellan MT, Artigas F: Origin and functional role of the extracellular serotonin in the midbrain raphe nuclei. Brain Res Brain Res Rev, 2002; **39**(2-3); 154-80.
13. Netto SM, Silveira R, Coimbra NC, Joca SR, Guimaraes FS: Anxiogenic effect of median raphe nucleus lesion in stressed rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2002; 26(6); 1135-41.
14. Rueter LE, Fornal CA, Jacobs BL: A critical review of 5-HT brain microdialysis and behavior. Rev Neurosci, 1997; **8**(2); 117-37.
15. Muehlenkamp F, Lucion A, Vogel WH: Effects of selective serotonergic agonists on aggressive behavior in rats. Pharmacol. Biochem. Behav, 1995; **5**(4); 671-674.
16. Vahabzadeh A, Fillenz M: Comparison of stress-induced changes in noradrenergic neurons in the rat hippocampus using microdialysis. Europian jourosience. 1994; **6**; 1205-1212.
17. Linthorst AC, Penalva RG, Flachskamm C, Holsboer F, Reul JM: Forced swim stress activates rat hippocampal serotonergic neurotransmission involving a corticotropin-releasing hormone receptor-dependent mechanism. Eur J Neurosci, 2002; **16**(12); 2441-52.
18. Summers CH, Kampshoff JL, Ronan PJ, Lowry CA, Prestbo AA, Korzan WJ, Renner KJ: Monoaminergic activity in subregions of raphe nuclei elicited by prior stress and the neuropeptide corticotropin-releasing factor. J Neuroendocrinol, 2003; **15**(12); 1122-33.
19. Emerson AJ, Kappenman DP, Ronan PJ, Renner KJ, Summers CH: Stress induces rapid changes in serotonergic activity: restraint and exertion**.** Behav Brain Res. 2000; 15; **111**(1-2): 83-92.
20. Bonnin A, Grimaldi B, Fillion MP, Fillion G: Acute stress induces a differential increase of 5-HT-moduline (LSAL) tissue content in various rat brain areas. Brain Res, 1999; 17; **825**(1-2): 152-60.
21. Summers CH, Summers TR, Moore MC, Korzan WJ, Woodley SK, Ronan PJ, Hoglund E, Watt MJ, Greenberg N**:** Temporal patterns of limbic monoamine and plasma corticosterone response during social stress. Neuroscience, 2003; **116**(2): 553-63.

www.SID.ir