

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:

اضطراب یک بیماری رایج در جامعه می‌باشد که نوروترا نسmitterهای متعددی در آن دخیل می‌باشند. هدف از پژوهش حاضر، تعیین اثر نوروترا نسmitter دوپامین بر اضطراب در موش صحرایی نر بود.

این مطالعه 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 غلظت‌های تهیه شده داروهای هالوپریدول (آنتاگونیست گیرنده دوپامین)، SKF38393 (آگونیست گیرنده D1 دوپامین)، کینپیرول (آگونیست گیرنده D2 دوپامین) به روش داخل صفاقی تزریق شد. برای بررسی اثر ضد اضطراب و اضطراب‌زایی از دو تست وگل و ماز بعلاوه استفاده شد.

با تزریق غلظت‌های مختلف هالوپریدول در تست وگل، با افزایش غلظت، تعداد دفعات عبور از جایگاه ایجاد شوک توسط دستگاه، نسبت به گروه کنترل افزایش یافت. در تست ماز بعلاوه (M-EP) در غلظت 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 در تست 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 در غلظت ۱ mg/kg تعداد ورودی به بازوی باز و زمان ماندن روی این بازو نسبت به کنترل کاهش یافت.

یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد با افزایش دوز هالوپریدول اثرات ضد اضطرابی آن باعث تغییرات معنی‌دار در رفتار موش‌ها شده و باعث کاهش اضطراب آن می‌شود. کینپیرول و SKF38393 با اشغال گیرنده‌های دوپامینی خاص خود اثر محرکی مشابه دوپامین در نژاد داشته و ایجاد اضطراب می‌کنند.

دوپامین، تست وگل، تست ماز به‌علاوه، آگونیست گیرنده D1 و D2، آنتاگونیست دوپامین

مقدمه:

روش‌ها:

یافته‌ها:

نتیجه‌گیری:

واژگان کلیدی:

تعداد صفحات: ۸
تعداد جدول‌ها: -
تعداد نمودارها: ۳
تعداد منابع: ۲۶

روح‌الله مولودی، گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

E-mail: xebatmoloudi@yahoo.com

آدرس نویسنده مسؤؤل:

مقدمه

اضطراب عبارت است از افزایش بی قراری و تحریک پذیری که به صورت تغییرات رفتاری ظاهر می شود. از علل آن تغییر سطح برخی نوروترانسمیترها و اتصال آن ها به رسپتورهای مربوطه می باشد (۱). علاوه بر نوراپی نفرین (۲-۳) و گلو تامات (۴) نوروترانسمیترهای دخیل در فرایند اضطراب گابا و سروتونین هستند که در پاتوفیزیولوژی بیماری های اضطرابی و متعادل کردن فرایندهای عصبی نقش دارند (۵) همچنین گزارش هایی در مورد تغییرات نوروترانسمیترهای دوپامین و دینورفین در اثر اضطراب وجود دارد به نحوی که مقدار دوپامین در استریاتوم بالا می رود (۶-۲) و نورون های دوپامینرژیک قشر پره فرونتال فعال می شوند (۶). سیستم دوپامینرژیک مغز به عنوان یکی از نوروترانسمیترهای دخیل در رفتار و تأثیر پذیر از محرک های روانی مطرح است (۷) گزارش شده که القاء کننده های استرس باعث افزایش آزاد سازی دوپامین در نواحی مختلف مغز از جمله قشر پره فرونتال مغز می شوند که باعث افزایش توجه و تحریک فرایندهای شناختی و رفتاری می شود (۸-۹). اما هنوز نقش این سیستم در این ویژگی های رفتاری و میزان حساسیت به محرک های روانی کاملاً روشن نیست (۱۰) به طوری که در تحقیقات مختلف نتایج متفاوتی گزارش شده اند. با توجه به این که در مورد اثرات استفاده از دوزهای مختلف آگونیزت و آنتاگونیزت گیرنده های دوپامین گزارش های متفاوتی وجود دارد به طوری که گزارش هایی وجود دارد که استفاده از آنتاگونیزت های دوپامین (هالوپریدول، سولپراید) در موش های صحرایی تعداد ورود به بازوی باز و زمان ماندن در این بازو رانسبت به گروه کنترل

کاهش داده و در واقع باعث افزایش اضطراب می شود (۱۱). عکس این نتایج به وسیله استفاده از آنتاگونیزت دیگری از دوپامین (SCH23390) گزارش شده است (۱۲). جالب تر این که نتایج برخی پژوهش ها نشان می دهد که استفاده از دو نوع آگونیزت مختلف دوپامین (آپومورفین، پنتیکسول) نتایج متفاوتی را در رابطه با اضطراب در حیوان نشان داده (۱۳). از اینرو نقش دوپامین در اضطراب از طریق تجویز دوزهای مختلف آگونیزت و آنتاگونیزت گیرنده های دوپامین در این تحقیق مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

حیوانات آزمایشگاهی: در این پژوهش از ۹۸ سرموش صحرایی سفید نر، نژاد ویستار در محدوده وزنی 20 ± 210 گرم استفاده گردید. اتاق نگهداری تحت سیکل روشنایی / تاریکی ۱۲ ساعته (شروع روشنایی ساعت ۸ صبح) با دمای 23 ± 2 درجه سانتی گراد بود. یک هفته قبل حیوانات در اتاق نگهداری قرار داده شدند تا با محیط آشنا شوند. تمام آزمایش ها 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 Vogels حیوانات از دسترسی به آب در یک مدت زمانی خاص محروم بودند. هر موش فقط یک بار مورد آزمایش قرار می گرفت. در تست Vogels، ۷۰ عدد موش به یک گروه کنترل ۷ تایی و سه گروه آزمایش ۲۱ تایی و در تست EP-M، ۲۸ عدد موش به ۴ گروه ۷ تایی، شامل یک گروه کنترل و سه گروه آزمایش تقسیم و مورد آزمایش قرار گرفتند.

مدت ۱۰ دقیقه، تعداد شوک‌های دریافتی ثبت و خواص اضطراب‌زایی و اضطراب‌زدایی داروهای تزریقی 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 (۱۶-۱۵).

تست ماز بعلاوه (Elevated plus-maze): این آزمایش برای تعیین اثرات اضطراب‌زایی و ضد اضطرابی داروها مورد استفاده قرار می‌گیرد و در یک اتاق نیمه تاریک انجام می‌شود. شامل یک ماز بعلاوه شکل روی یک پایه فلزی یک متری قرار دارد. چهار بازو به ابعاد (۴۰×۱۰cm) در کف 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 می‌باشد بازوی باز نامیده می‌شوند. این چهار بازو در یک چهار راه به ابعاد (۱۰×۱۰cm) در مرکز ماز همدیگر را قطع می‌کنند. قبل از شروع آزمایش (به مدت ۵ دقیقه) موش‌ها روی یک صفحه مرتفع در محیط نا آشنا (که آن هم روی بلندی قرار دارد) قرار می‌گیرند 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 می‌شود که هر چهار پنجه حیوان داخل محدوده بازو قرار گیرد. زمان این تست ۵ دقیقه و فقط یکبار برای هر حیوان انجام می‌شود. در این مدت، تعداد ورود به بازو های باز و مجموع زمان

داروها: هالوپریدول (آنتاگونیسیت گیرنده D_1 و D_2 دوپامینی) با دوزهای ۰/۰۱، ۰/۰۲ و ۰/۰۴ میلی‌گرم به‌ازای کیلوگرم وزن بدن، کینپیرول (آگونیسیت انتخابی گیرنده D_2 دوپامینی) با دوزهای ۰/۰۱، ۰/۰۱ و ۱ میلی‌گرم به‌ازای کیلوگرم وزن بدن و SKF38393 (آگونیسیت انتخابی گیرنده D_1 دوپامینی) با دوزهای ۰/۰۵، ۲/۵ و ۱۰ میلی‌گرم به‌ازای کیلوگرم وزن بدن هر دوز به ۷ عدد موش و به گروه کنترل نیز حجم معادل نرمال سالین در تست و گل، به‌صورت داخل صفاقی (IP) تزریق شد. در تست ماز بعلاوه دوزهای ۰/۰۴ میلی‌گرم هالوپریدول، ۱ میلی‌گرم کینپیرول و ۱۰ میلی‌گرم به‌ازای کیلوگرم وزن بدن SKF38393 هر دوز به ۷ سر موش و گروه کنترل نیز حجم معادل نرمال سالین به‌صورت داخل صفاقی (IP) تزریق شد (۱۴-۱۲). 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 می‌شود. 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 ۳۶ 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 ۳۶ ساعت از دسترسی به آب محروم بودند. سپس آن‌ها در اتاقک قرار گرفتند 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

یافت که در دوزهای ۰/۰۲ و ۰/۰۴ میلی گرم تغییرات رفتاری معنی دار شد ($p < 0/05$) اما تزریق (IP) دوزهای کینپیرول ۰/۰۱، ۰/۱ و ۱ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن و SKF38393 ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن، به موش‌ها و مطالعه رفتاری آنها نشان داد که به ترتیب افزایش دوز این داروها تعداد دریافت شوک‌ها نسبت به گروه کنترل کاهش یافت که در دوز ۱ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن کینپیرول تغییرات رفتاری معنی دار شد.

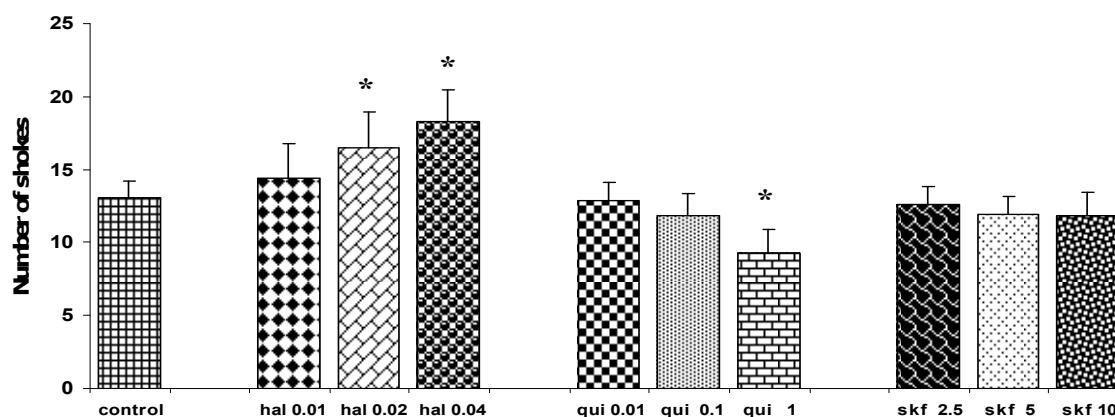
در تست ماز بعلاوه همچنانکه از نتایج حاصل از نمودار ۲ و ۳ استنتاج می شود با تزریق داخل صفاقی ۰/۰۴ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن هالوپریدول تعداد ورود به بازوی باز (نمودار ۲) و همچنین مجموع زمان صرف شده روی این بازو (نمودار ۳) در مدت ۵ دقیقه زمان آزمایش، نسبت به گروه کنترل افزایش پیدا کرد ($p < 0/05$). اما در تزریق ۱ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن کینپیرول تعداد ورود به بازوی باز

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 و انحراف 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 ($p < 0/05$) معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

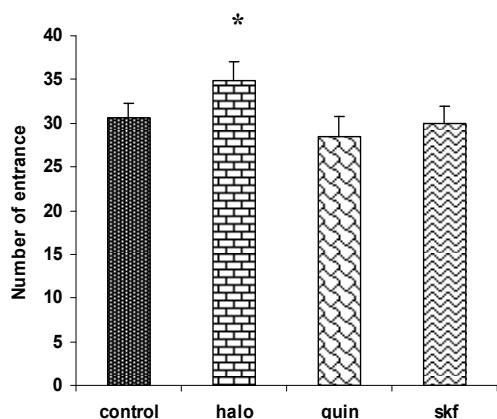
در تست وگل (نمودار ۱) تزریق داخل صفاقی (IP) دوزهای هالوپریدول ۰/۰۱، ۰/۰۲ و ۰/۰۴ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن به موش‌ها و بررسی رفتاری آن‌ها نشان داد که به ترتیب افزایش دوز هالوپریدول، تعداد دریافت شوک‌ها نسبت به گروه کنترل افزایش



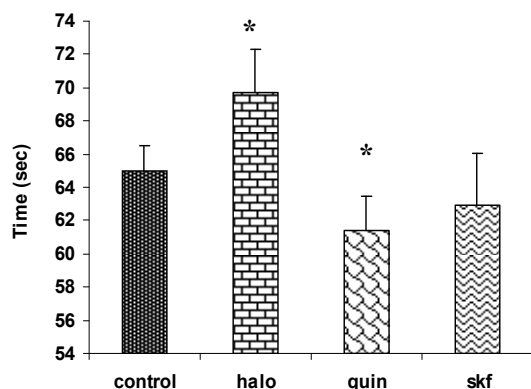
نمودار ۱. نمودار ستونی تعداد شوکهای دریافتی توسط گروه‌های تحت آزمایش در تست وگل (N=7 در هر گروه). در گروه‌هایی که هالوپریدول با دوزهای ۰/۰۲ و ۰/۰۴ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن دریافت کرده اند، تعداد شوک‌های دریافتی افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل دارد ($p < 0/05$). در گروهی که کینپیرول با دوز ۱ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن دریافت کرده است تعداد شوک‌های دریافتی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری داشته است ($p < 0/05$). SKF38393 در هیچ یک از دوزهای به کار رفته تغییر معنی داری ایجاد نکرده است. داده‌ها به صورت (Mean ± SEM) بیان شده است.

شدند (نمودار ۱ تا ۳). در مطالعه ای استفاده از SCH₂₃₃₉₀ (آنتاگونیست D₁) در موش صحرایی باعث کاهش ترس ناشی از شوک در این حیوان شد. (۶). در مطالعه دیگری استفاده از کینپیرول باعث

(نمودار ۲) و مجموع زمان صرف شده روی این بازو (نمودار ۳) در ۵ دقیقه نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری پیدا کرد ($p < 0/05$) اما در مورد SKF₃₈₃₉₃ این تغییرات معنی دار نشد.



نمودار ۲. تعداد ورود (در ۵ دقیقه) به بازوی باز توسط گروه‌های تحت آزمایش در تست ماز به علاوه (N=7 در هر گروه). تعداد ورود در گروه هالوپریدول به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل بیشتر است ($P < 0/05$). داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار (Mean \pm SEM) بیان شده است.



نمودار ۳. مجموع زمان صرف شده (در ۵ مدت دقیقه) در بازوی باز توسط گروه‌های تحت آزمایش در تست ماز به علاوه (N=7 در هر گروه). زمان صرف شده در بازوی باز در گروه‌های دریافت کننده هالوپریدول افزایش و کینپیرول کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل دارد ($P < 0/05$). داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار (Mean \pm SEM) بیان شده است.

افزایش ترس در حیوانات مورد آزمایش شد (۱۸). در همین مطالعه نشان داده شد که بلوک رسپتور دوپامینی D₂ بوسیله سولپراید (sulpiride) سبب کاهش ترس و اضطراب می شود (۱۹-۱۸). در یک بررسی، سطح دوپامین در آمیگدال (که در رفتارهای دفاعی و محافظتی نقش دارد) حیواناتی که با میدازولام تیمار شده بودند نسبت به حیواناتی که با سالین تیمار شده بودند رفتار اضطرابی کمتری از خود بروز دادند که اثرات رفتاری آن به صورت افزایش تعداد ورود به بازوی باز و زمان

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 به دست آمده در قسمت یافته‌ها هالوپریدول (آنتاگونیست دوپامین) به طور واضح و معنی دار باعث کاهش اضطراب در دو تست رفتاری در موش‌های تحت تیمار شد (نمودار ۱ تا ۳). کینپیرول و SKF₃₈₃₉₃ که آگونیست‌های D₁ و D₂ هستند باعث رفتار شبه اضطرابی در موش‌های تحت تیمار

دوپامین به عنوان لیگاند رسپتور 5-HT_{1A} شناخته نمی شود اما مشخص شده که گیرنده های 5-HT_{1A}، 5-HT_{2C} و 5-HT₃ را فعال می کند و به عنوان آگونیست نسبی موثر بر روی این رسپتورها عمل می کند. هر چند که میزان تداخل و تمایل دوپامین به این رسپتورها ارتباطی با کارایی ندارد و جواب های تعدیلی آن بر روی این رسپتورها در غلظت های مختلف متفاوت است اما غلظت های میکرومولار آن لازم است (۲۶). همانطور که در قسمت یافته ها آمده SKF38393 نسبت به کینپرول اثرات کمتری دارد که احتمالاً ناشی از اثر سریع SKF38393 بر روی گیرنده ها و کاهش تراکم آنها به صورت تنظیم کاهشی در یک مکانیسم جبرانی می باشد. نتایج مطالعه ما و یافته های دیگران نشان می دهد که سیستم دوپامینرژیک و رسپتورهای دوپامینی D₁ و D₂ در اضطراب نقش دارند. ممکن است تغییرات غلظت آنتاگونیست (هالوپریدول) و آگونیست های (کینپرول، SKF38393) دوپامین احتمالاً غیر از اثر بر گیرنده های دوپامین سایر سیستم های دخیل در فرآیند اضطراب مانند گابا و سروتونین را نیز تحت تأثیر قرار داده و تغییرات رفتار را در فرآیند اضطراب به صورت معنی دار تغییر دهد.

سپاس و قدردانی

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

ماندن روی این بازو در تست ماز به علاوه بود که این اثر کاهش اضطراب احتمالاً یا از طریق مهار پیش سیناپسی به وسیله سایر نوروترانسمیترهای دخیل در اضطراب و کاهش آزادسازی دوپامین و یا از طریق تنظیم کاهشی رسپتورهای دوپامینی است (۲۰). به نظر می رسد که غلظت و مدت زمان تداوم آگونیست و آنتاگونیست های دخیل در الگوهای رفتاری برای اثرات معنی دار بر روی فعالیت های حرکتی در حیوان اثر گذار باشد برای مثال افزایش تزریق کتامین (آنتاگونیست رسپتورهای NMDA) غلظت ناقل های دوپامین و سروتونین را افزایش می دهد (۲۱). همچنین در الگوهای رفتاری کاهش اضطراب مانند اسکیزوفرنی، اعلام شده که علائم رفتاری در ارتباط با تداخل سیستم های 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 به کار می رود، می تواند از طریق فعال کردن سیستم گابانرژیک باعث افزایش متابولیسم دوپامین گردد (۶). در اختلالات اضطرابی تغییرات ساختمانی در نواحی تنظیمی ناقل های سروتونین مشاهده شده که ممکن است از تغییرات سایر نوروترانسمیترها تأثیر پذیرفته باشد (۲۳-۲۴). در همین رابطه بیان شده که دوپامین می تواند روند درون بردن رسپتورهای 5-HT_{2A} را در غلظت های کافی و مدت زمان مشخص در سلول های HEK293 فعال کند (۲۵). اگرچه

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-HT_{2A/2C} agonists) in the four-plate test. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 183(4):471-81.

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-HT_{2A} 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-HT_{1A} receptors: comparison with human 5-HT_{2C} and 5-HT₃ receptors. *Synapse* 2003; 50(4):303-13.

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 (dopamine D1 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