



Effect of muscimol and picrotoxin injection in am and ac nucleus of amygdala on aggressive behavior

Mahnaz Taherianfard^{1*}, Zahed Abdollahi², Hamid Rajaian³, Javad Mollazadeh⁴

1. Dept. Physiology, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

2. Graduate of Dept. Clinical Psychology, Faculty of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran

3. Dept. Pharmacology, School of Vet. Med., Shiraz University, Shiraz, Iran

4. Dept. Clinical Psychology, Faculty of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran

Received: 1 Dec 2009

Accepted: 5 May 2010

Abstract

Introduction: Aggressive behavior is a major issue in the field of mental health. Pharmacotherapy is often used for the treatment of violent individuals. A neurochemical system most consistently linked with aggression is the GABAergic system. The aim of the present investigation was to examine the effect of muscimol (GABA_A agonist) 250 and 500 ng/rat and picrotoxin (GABA_A antagonist) 1.5 and 3 ng/rat injection into central amygdaloid (ac) and medial amygdaloid (am) nuclei of amygdala on aggressive behavior.

Methods: Fifty five adult male rats weighting 180 to 220 g were used. Cannulae were implanted into the ac and am nuclei of amygdala using stereotaxic method. Aggression was induced by applying 2 mA current every 3 seconds for 5 minutes. After the electrical shock, another rat was placed in the electroshock chamber, and the behavior of aggressive rat was evaluated in comparison to the normal one. Data were analyzed by one way analysis of variance ANOVA and Tukey as post-hoc test and Student T test. Level of significance was set at $P < 0.05$.

Results: Data showed that injection of muscimol (500 ng/rat) into the ac and am nuclei of amygdala significantly increased aggressive behavior ($P < 0.05$). Injection of picrotoxin (1.5 ng/rat) into the ac nucleus of amygdala significantly increased the aggressive behavior, too ($P < 0.05$). Furthermore, injection of picrotoxin (1.5 and 3 ng/rat) into the am nucleus of amygdala significantly increased aggressive behavior ($P < 0.05$).

Conclusion: It can be deduced that GABA system in the ac nucleus of amygdala is more potent than the am nucleus; and both ac and am nuclei of amygdala modulate aggressive behavior mediated by GABA_A receptors.

Key words: Amygdala, Aggression, Muscimol, Picrotoxin, Electrical shock, Rat

*Corresponding author e-mail: taherian@shirazu.ac.ir
Available online at www.phypha.ir/ppj

اثر تزریق موسیمول و پیکروتوسین در هسته های AC و AM آمیگدال بر رفتار پرخاشگری

مهناز طاهریانفرد^{۱*}، زاهد عبدالهی^۲، حمید رجاییان^۳، جواد ملازاده^۴

۱. بخش فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز

۲. بخش روان شناسی بالینی، دانشکده علوم تربیتی، دانشگاه شیراز، شیراز

۳. بخش فارماکولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز

۴. بخش روان شناسی بالینی، دانشکده علوم تربیتی، دانشگاه شیراز، شیراز

پذیرش: ۱۵ اردیبهشت ۸۹

دریافت: ۱۰ آذر ۸۸

چکیده

مقدمه: یکی از روشهای درمان پرخاشگری دارو درمانی است. از طرفی سیستم گاباژیک در رابطه با پرخاشگری دخیل است. لذا، هدف از بررسی حاضر مطالعه اثر تزریق موسیمول (آگونست $GABA_A$) دوزهای ۲۵۰ و ۵۰۰ ng/rat و پیکروتوسین (آنتاگونیست $GABA_A$) دوزهای ۱/۵ و ۳ ng/rat در دو هسته (ac) و (am) آمیگدال در پرخاشگری می باشد.

روش‌ها: پنجاه و پنج موش صحرایی بالغ با وزن ۱۸۰ الی ۲۲۰ گرم استفاده شدند. کانول راهنما در هسته های ac و am آمیگدال با استفاده از روش استریوتاکسی قرار داده شد. بعد از تزریق، موش در دستگاه الکتروشوک قرار می گرفت. بعد از شوک الکتریکی، موش دیگر در دستگاه قرار داده شد و رفتار موش صحرایی پرخاشگر با موش صحرایی طبیعی مقایسه شد. داده ها با استفاده از آزمون های آماری one way ANOVA و Student T test در سطح $P < 0.05$ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تزریق داروی موسیمول دوز ۵۰۰ ng/rat به درون هسته های ac و am، تزریق داروی پیکروتوسین دوزهای ۱/۵ و ۳ ng/rat به درون هسته am آمیگدال و در دوز ۱/۵ نانوگرم ng/rat به درون هسته ac بطور معنی داری رفتار پرخاشگری را افزایش داد ($P < 0.05$). دو هسته ac و am نیز در بعضی از رفتارهای پرخاشگری بطور معنی داری متفاوت بودند ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: به طور کلی نتایج نشان داد که سیستم گابا در هسته ac آمیگدال از هسته am قوی تر است. علاوه بر آن، هسته های ac و am آمیگدال بر رفتار پرخاشگری از طریق گیرنده $GABA_A$ نقش تعدیل کننده دارند.

واژه‌های کلیدی: آمیگدال، پرخاشگری، موسیمول، پیکروتوسین، شوک الکتریکی، موش صحرایی

مقدمه

روانپزشکی مختلف باشد [۱، ۱۱]. پرخاشگری با حالت مانیک در اختلال دوقطبی، با تفکرات پارانوئیدی در اسکیزوفرنی، با خاطرات نافذ در اختلال استرس پس از سانحه، با ترس شدید در اختلال پانیک و خشم و تحریک پذیری در افسردگی و اختلال دیسفوریک قبل از قاعده گی و با سوء استفاده از مواد در ارتباط می باشد. درمان دارویی نباید برای کنترل خود رفتار

رفتار پرخاشگری می تواند خصیصه بسیاری از اختلالات

taherian@shirazu.ac.ir

www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

عمل می کنند فرکانس و شدت رفتار پرخاشگری impulsive را کاهش می دهند [۲۶]. با توجه به این که دو هسته ac و am آمیگدال در پرخاشگری اهمیت دارند، این سوال مطرح است که آیا گیرنده $GABA_A$ موجود در دو هسته ac و am آمیگدال در پرخاشگری اهمیت دارند؟ از این رو در این تحقیق پس از تزریق موسیمول (آگونیست گیرنده $GABA_A$) و پیکروتوسین (آنتاگونیست گیرنده $GABA_A$) در دو هسته ac و am آمیگدال، رفتار پرخاشگری مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

پنجاه و پنج موش صحرایی بزرگسال با وزن بین ۱۸۰ الی ۲۲۰ گرم در دمای ۲۱ تا ۲۴ درجه سانتیگراد و در شرایط استاندارد نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند. غذای پلت شده مخصوص و آب تازه در تمام دوره آزادانه در اختیار حیوانات بود.

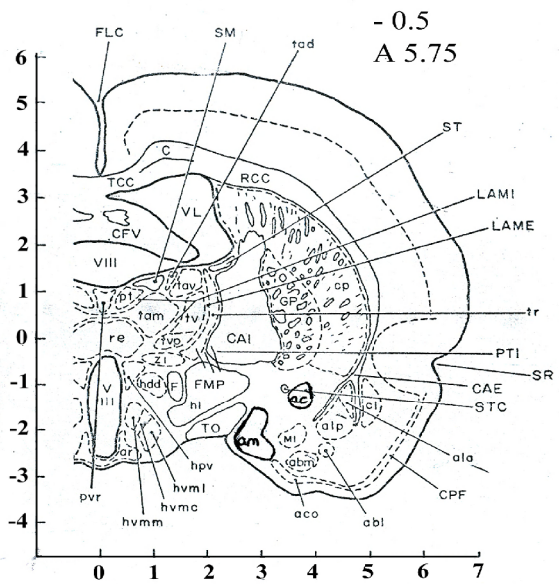
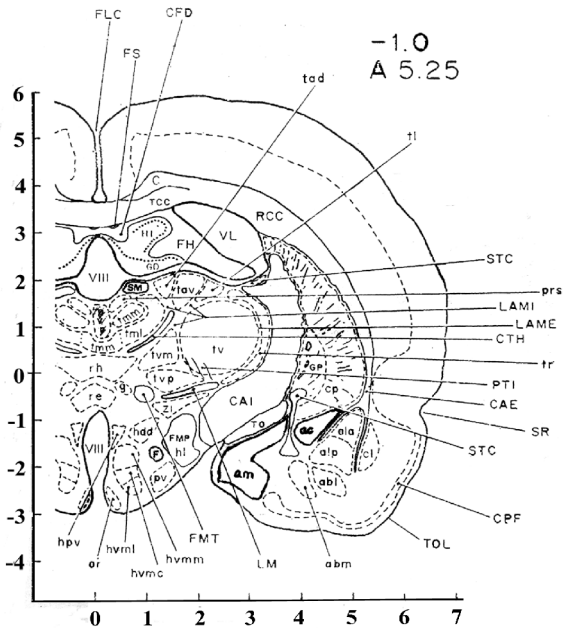
روش جراحی استرئوتاکس: حیوانات توسط تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین (۵۰ میلی گرم به ازاء هر کیلو گرم وزن بدن) و زایلازین (۲۰ میلی گرم به ازاء هر کیلو گرم وزن بدن) بیهوش شدند. پس از تراشیده شدن موهای بالای سر، حیوان در دستگاه استرئوتاکس قرار داده شد. با نوک یک اسکالپل تیز پوست سر حیوان از وسط به طور عمودی شکاف داده شد و سپس با توجه به اطلس استرئوتاکس و بر اساس مختصات هسته های ac ($AP=0/5$, $DV=7/3$, $ML=2/8$) و یا am ($AP=1$, $DV=7/8$, $ML=2/7$) کانول راهنما وارد هسته های فوق گردید (شکل ۱). سپس کانول راهنما توسط آکریل دندانپزشکی و سه پیچ عینک محکم و ثابت شد. از حیوانات به مدت یک هفته قبل از شروع تست نگهداری کرده تا بهبودی پیدا کنند.

روش تست پرخاشگری: در این تحقیق موش های صحرایی مورد آزمایش پس از دریافت دارو و یا مایع مغزی نخاعی مصنوعی در دستگاه الکتروشوک به ابعاد $40 \times 32 \times 48$ به مدت ۱۰ دقیقه جهت عادت به محیط قرار گرفتند. سپس توسط شوک الکتریکی با شدت ۲ میلی آمپر هر ۳ ثانیه یکبار به مدت ۵ دقیقه تحریک گردیدند (یعنی در یک جلسه ۱۰۰ شوک الکتریکی دریافت کردند) و به این وسیله پرخاشگر شدند.

مورد استفاده قرار گیرد، اما باید رفتار مورد نظر را مورد هدف قرار دهد [۱،۱۱]. یک بخش قابل ملاحظه از شناخت اخیر ما در مورد سبب شناسی^۱، عصب شناسی و به خصوص دارو درمانی شکل های عادی و منحرف پرخاشگری بر اساس مدل های آزمایشگاهی تجربی رفتار پرخاشگری در حیوانات می باشد.

یکی از قسمت های مغز که بر روی آن بررسی زیادی انجام گردیده، اما هنوز نقش آن در پرخاشگری به طور کامل تعیین نشده است، آمیگدال می باشد [۸]. آمیگدال مجموعه ای از هسته ها در لب گیجگاهی میانی جلویی می باشد که به طور گسترده اطلاعات حسی پردازش شده را از ساختارهای مختلف مغز دریافت می کند و ارتباطات متنوع دو جانبه گسترده ای با مناطق دیگر مغز دارد. Coccaro و همکاران در سال ۲۰۰۷ بیان کردند که بین نارسایی شبکه قشری-کناری^۲ و پرخاشگری ارتباط وجود دارد، حذف آمیگدال توسط عمل جراحی باعث از بین رفتن رفتار پرخاشگری می شود [۴،۱۸]. از طرفی، در بیماران با علائم پرخاشگری impulsive که خطراتی برای خود و یا دیگران دارند، میزان متابولیزم گلوکز در هسته آمیگدال افزایش می یابد [۲۰]. از طرفی از هسته های آمیگدالی دو هسته central amygdaloid nucleus (ac) و medial amygdaloid nucleus (am) در پرخاشگری اهمیت دارند [۱۳،۱۵]. واسطه های شیمیایی مختلفی در این هسته وجود دارند و این مواد بر رفتار پرخاشگری اثر گذار می باشند؛ از جمله این مواد شیمیایی می توان از سروتونین و گابا نام برد. سیستم عصبی گابارژیک یکی از ارکان مهم در پرخاشگری است [۲۳]. Sustkava-Fiserova و همکاران در سال ۲۰۰۹ بعد از اندازه گیری گابا در بخش های مختلف مغز پیشنهاد کردند که در پرخاشگری میزان گابا در مغز کاهش می یابد [۲۷]. کاهش میزان گابا بدلیل کاهش در آنزیم glutamic acid decarboxylase-65 که واسطه سنتز گابا است، می باشد [۲۱]. در گونه ای از موش سوری (NC900) گیرنده های $GABA_A$ حساس به ديازپام، کاهش می یابد. جزء آلفای این نوع گیرنده $GABA_A$ از نوع $\alpha 2$ بوده و در بخش های قشر مغز و آمیگدال وجود دارد و در ارتباط با پرخاشگری است [۱۹]. از طرفی، داروهای ضد صرع که از طریق گیرنده گابا

1. Etiology
2. Cortico-Limbic



شکل ۱- موقعیت هسته های ac و am در مغز موش صحرائی

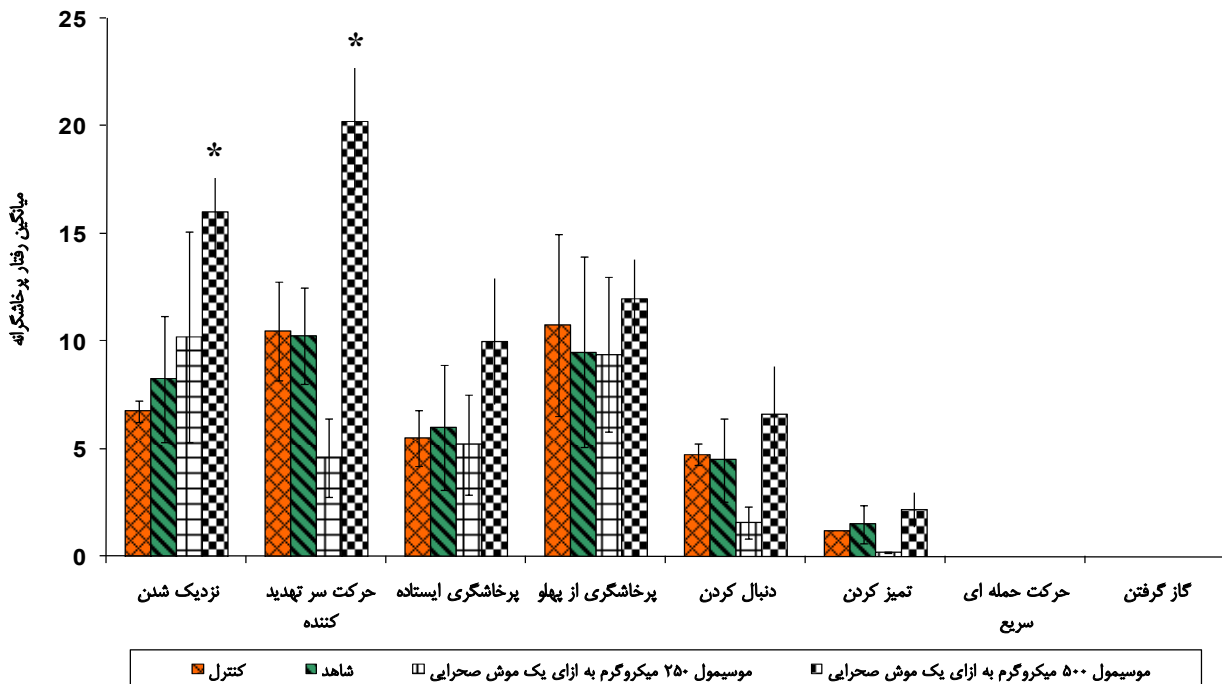
کانول راهنما در هسته های ac و یا am آمیگدال، داروهای موسیمول (آگونیست گیرنده $GABA_A$) با دوزهای ۲۵۰ و ۵۰۰ نانوگرم به ازای یک موش صحرائی و پیکروتوسین (آنتاگونیست گیرنده $GABA_A$) با دوزهای ۱/۵ و ۳ نانوگرم (با حجم ۰/۷۵ میکرو لیتر) به ازای یک موش صحرائی در هسته-های ac و یا am آمیگدال تزریق و پرخاشگری آنها بررسی شد. در کارکردن با حیوانات بر طبق اصول اخلاقی، تلاش بر این بود که آزار به حیوانات به حداقل برسد. مواد لازم جهت تهیه مایع مغزی-نخاعی مصنوعی از قرار سولفات منیزیوم ۲ میلی مولار، گلوکز ۱۰ میلی مولار، بیکربنات سدیم ۲۶ میلی مولار، کلرید کلسیم ۱ میلی مولار، نمک طعام ۱۱۴ میلی مولار، کلرید پتاسیم ۳ میلی مولار، سدیم دی یدروژن ۱/۲ میلی مولار می باشد. داده ها توسط آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون تشخیصی توکی و همچنین Student T test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. سطح معنی داری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

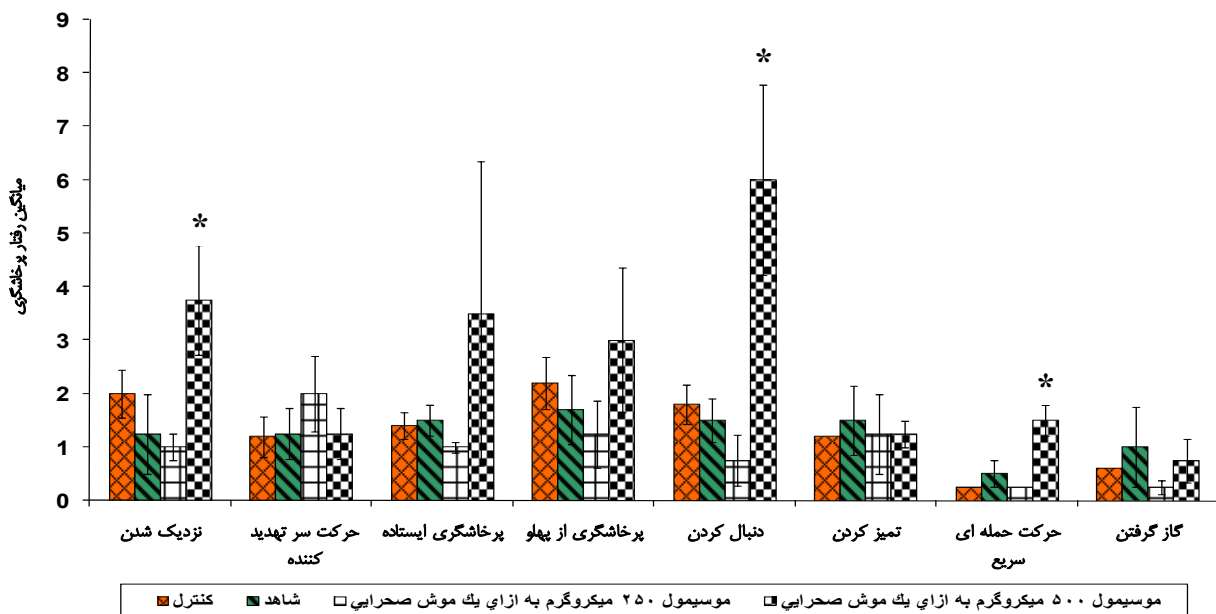
تزریق موسیمول در هسته ac با دوز ۵۰۰ میکروگرم به ازای یک موش صحرائی، در رفتارهای نزدیک شدن ($6/75 \pm 0/4$ ؛

سپس رفتار پرخاشگرانه موش تحریک شده به مدت ۲۰ دقیقه در مواجهه با موشی که از نظر وزن و نژاد مشابه آن بود ولی شوکی دریافت نکرده بود مورد بررسی قرار گرفت. رفتارهای پرخاشگرانه مورد مطالعه در این تحقیق شامل (۱) نزدیک شدن به موش دیگر، (۲) حرکت سر تهدید کننده، (۳) پرخاشگری ایستاده، (۴) پرخاشگری از پهلو، (۵) دنبال کردن موش دیگر، (۶) مالیدن خود به موش دیگر، (۷) حرکت سریع حمله، (۸) گاز گرفتن و (۹) حرکت تمیز کردن بود. در تمام مدت آزمایش از رفتارهای موش ها فیلمبرداری شد. رفتارهای پرخاشگرانه بر اساس روش کار هوارد و همکاران (۱۹۸۷) تعیین و نمره دادن توسط فرد بی طرفی که از اثر داروها اطلاع نداشت انجام گرفت. در موش های گروه کنترل، تست پرخاشگری بدون دریافت دارو در آنها انجام شد [۱۲].

گروههای مورد آزمایش: ۱- گروه کنترل، در این مرحله، پرخاشگری حیوانات بدون هیچ عمل جراحی و در شرایط عادی بررسی شد. ۲- گروه شاهد، یک هفته بعد از عمل جراحی توسط دستگاه استروئوتاکسی و گذاشتن کانول راهنما در هسته های ac و یا am آمیگدال، (شکل ۱ موقعیت هسته ac و am را نشان می دهد) مایع مغزی- نخاعی مصنوعی در هسته ها تزریق و رفتار پرخاشگری حیوانات بررسی شد. ۳- گروه آزمایشی، یک هفته بعد از عمل جراحی استروئوتاکس و گذاشتن



شکل ۲- تأثیر تزریق موسیمول در هسته ac آمیگدال بر رفتار پرخاشگری. * اختلاف معنی دار دوز ۵۰۰ میکروگرم به ازای یک موش صحرایی در مقایسه با کنترل و شاهد.

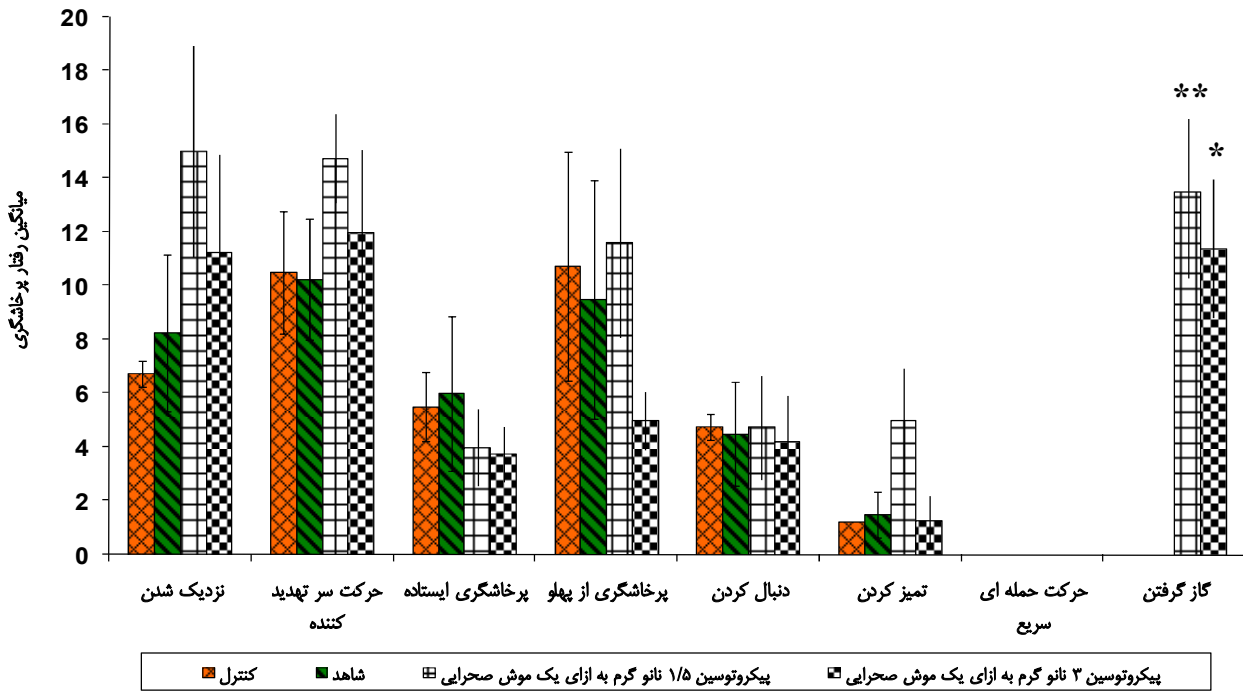


شکل ۳- تأثیر تزریق موسیمول در هسته am آمیگدال بر رفتار پرخاشگری. * اختلاف معنی دار دوز ۵۰۰ میکروگرم به ازای یک موش صحرایی در مقایسه با کنترل و شاهد.

تزریق موسیمول در هسته am با دوز ۵۰۰ میکروگرم به ازای یک موش صحرایی، در رفتارهای نزدیک شدن (۱/۸±۰/۳)؛ دنبال کردن (۳/۸±۰/۹)؛ پرخاشگری ایستاده (۱/۳±۰/۴)؛ پرخاشگری از پهلو (۱/۳±۰/۶)؛ تمیز کردن (۳/۸±۰/۹)؛

حرکت سر تهدید کننده (۸/۳±۲/۶)؛ و حرکت سر تهدید کننده (۱۰/۲±۲)؛ باعث افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل و شاهد شد ($P < 0.05$). در رفتارهای پرخاشگری ایستاده، پرخاشگری از پهلو، دنبال کردن و تمیز کردن؛ تجویز موسیمول در دو دوز مورد مطالعه اختلاف معنی داری نسبت به گروه کنترل و شاهد نشان نداد ($P > 0.05$) (شکل ۲).

* اعداد داخل پرانتز میانگین ± خطای معیار به ترتیب کنترل، شاهد، و موسیمول با دوز ۵۰۰ میکروگرم به ازای یک موش صحرایی



شکل ۴- تأثیر تزریق پیکروتوسین در هسته ac آمیگدال بر رفتار پرخاشگری.

* اختلاف معنی دار دوز ۵۰۰ میکروگرم به ازای یک موش صحرائی در مقایسه با کنترل و شاهد.

** اختلاف معنی دار دوز ۲۵۰ میکروگرم به ازای یک موش صحرائی در مقایسه با کنترل و شاهد.

در رفتارهای پرخاشگرانه نزدیک شدن، حرکت سر تهدید کننده، پرخاشگری ایستاده، پرخاشگری از پهلو، دنبال کردن و تمیز کردن پیکروتوسین در دو دوز مورد مطالعه اختلاف معنی داری نسبت به گروه های کنترل و شاهد نشان نداد ($P > 0.05$) (شکل ۴). تزریق پیکروتوسین در هسته am با دوز ۱/۵ نانوگرم به ازای یک موش صحرائی، در رفتارهای حرکت سر تهدید کننده (1.2 ± 0.3 ; 1.5 ± 0.4 ; 5.0 ± 0.8)*، پرخاشگری ایستاده (2.0 ± 0.2 ; 1.4 ± 0.2 ; 3.7 ± 0.6)* و پرخاشگری از پهلو (4.0 ± 0.4 ; 2.2 ± 0.6 ; 5.3 ± 0.7)* باعث افزایش معنی داری در مقایسه با گروه های کنترل و شاهد شد ($P < 0.05$). در حالیکه پیکروتوسین در دوز ۳ نانوگرم به ازای یک موش صحرائی، باعث کاهش معنی داری در حرکت حمله ای سریع (0.1 ± 0.1 ; 0.5 ± 0.1 ; 0 ± 0)* نسبت به گروه های کنترل و شاهد شد ($P < 0.05$) (شکل ۵).

در رفتارهای نزدیک شدن، دنبال کردن، تمیز کردن و گاز گرفتن تجویز پیکروتوسین در دو دوز مورد مطالعه اختلاف

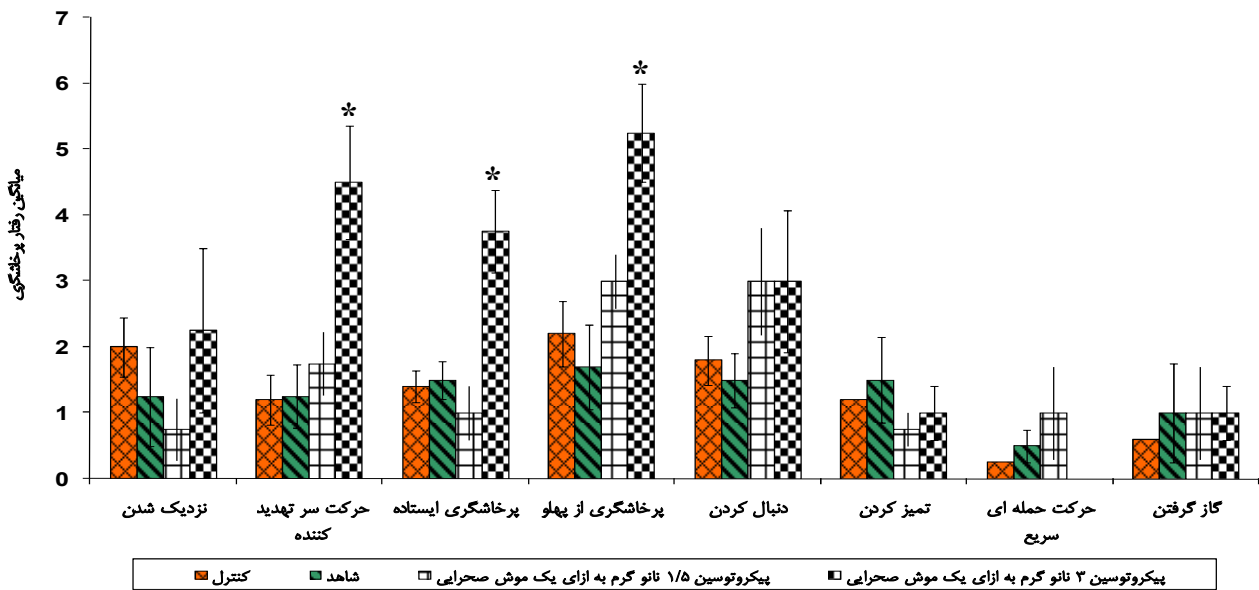
گروه های کنترل و شاهد شد ($P < 0.05$) (شکل ۳).
 0.1 ± 0.3 ; 1.5 ± 0.5)* و حرکت حمله ای سریع (0.3 ± 0.5);
 0.2 ± 0.6 ; 0.2 ± 0.1)* باعث افزایش معنی داری در مقایسه با

در رفتارهای حرکت سر تهدید کننده، پرخاشگری ایستاده، پرخاشگری از پهلو، تمیز کردن و گاز گرفتن؛ تجویز موسیمول در دو دوز مورد مطالعه اختلاف معنی داری نسبت به گروه کنترل و شاهد نشان نداد ($P > 0.05$) (شکل ۳).

تزریق پیکروتوکسین در هسته ac با دوزهای ۳ و ۱/۵ نانو گرم به ازای یک موش صحرائی در رفتار گاز گرفتن (0.4 ± 0.1 ; 1.8 ± 0.5 ; 2.5 ± 1.1 ; 3.2 ± 1.3)*، باعث افزایش معنی داری ($P < 0.05$) نسبت به گروه کنترل و شاهد شد ($P > 0.05$). در حالیکه پیکروتوسین در هر دو دوز باعث کاهش معنی داری در حرکت حمله ای سریع (0.1 ± 0.3 ; 0.1 ± 0.6 ; 0 ± 0)* نسبت به گروه های کنترل و شاهد شد ($P > 0.05$) (شکل ۴).

*** اعداد داخل پرانتز میانگین \pm خطای معیار به ترتیب کنترل، شاهد، پیکروتوسین با دوز ۱/۵ نانوگرم به ازای یک موش صحرائی و پیکروتوسین با دوز ۳ نانوگرم به ازای یک موش صحرائی

** اعداد داخل پرانتز میانگین \pm خطای معیار به ترتیب کنترل، شاهد، و پیکروتوسین با دوز ۳ نانوگرم به ازای یک موش صحرائی



شکل ۵- تأثیر تزریق پیکروتوسین در هسته am آمیگدال بر رفتار پرخاشگری * اختلاف معنی دار دوز ۵۰۰ میکروگرم به ازای یک موش صحرائی در مقایسه با کنترل و شاهد

بحث

مطالعات گذشته بیانگر آن است که مقادیر گابا و گلوتامیک اسید در نواحی مغزی مانند جسم مخطط و پیاز بویایی در موش هایی که رفتار پرخاشگرانه را نشان می دهند کم است. اطلاعات موجود با نقش بازدارنده پیشنهاد شده برای گابا همسان است [۲۷]. به علاوه، آمیگدال در بسیاری از کارکرد های مرتبط با اعمال زایشی و رفتارهایی مانند پردازش بویایی / فرمونال حافظه و یادگیری اجتماعی و رفتار پرخاشگرانه نقش دارد [۴،۷]. اثر بازدارنده گابا در یک سوم نورون های مغزی وجود دارد، اما این ماده بر خلاف دیگر واسطه های شیمیایی هم کاهش دهنده و هم افزایش دهنده پرخاشگری می باشد [۱۷]. در تحقیق حاضر، بکار بردن موسیمول در هسته ac در دوز ۵۰۰ میکروگرم به ازای یک موش صحرائی، باعث افزایش بعضی از رفتارهای پرخاشگرانه مانند نزدیک شدن و حرکت تهدید کننده سر گردید. به علاوه، تجویز موسیمول در دوز ۵۰۰ میکروگرم به ازای یک موش صحرائی، در هسته am باعث افزایش بعضی از رفتارهای پرخاشگرانه مانند نزدیک شدن، حرکت تهدید کننده سر، دنبال کردن و حرکت حمله ای سریع شد. گزارش های موجود دال بر آن است که تزریق آگونیست گیرنده GABA_A با دوز پایین باعث بروز رفتار پرخاشگرانه می شود [۱۴]. از طرفی، تزریق موسیمول در هسته جانبی

معنی داری نسبت به گروه های کنترل و شاهد نشان نداد (P>۰/۰۵) (شکل ۵).

در مقایسه آماری نتایج دو هسته ac و am پاسخهای هسته ac در بعضی از رفتارها از پاسخ های هسته am قوی تر بود. پس از تزریق موسیمول با دوز ۲۵۰ نانوگرم به ازای یک موش صحرائی رفتارهای نزدیک شدن به موش دیگر و پرخاشگری از پهلو پاسخ دو هسته ac و am به ترتیب (۱۱/۲۵±۶/۱، ۱±۰/۱؛ ۲/۸±۰/۶، ۱±۰/۱) و بطور معنی داری پاسخ هسته ac از هسته am بیشتر بود (P<۰/۰۵). پس از تزریق موسیمول با دوز ۵۰۰ نانوگرم به ازای یک موش صحرائی در رفتارهای حرکت سر تهدید کننده و پرخاشگری ایستاده پاسخ دو هسته ac و am به ترتیب (۱۱/۲۵±۱/۹، ۱۱/۷۵±۰/۴۸) بطور معنی داری پاسخ هسته ac از هسته am بیشتر بود (P<۰/۰۵).

پس از تزریق پیکروتوسین با دوز ۱/۵ نانوگرم به ازای یک موش صحرائی در رفتار پرخاشگری ایستاده پاسخ دو هسته ac و am به ترتیب (۱۱±۱/۴۷، ۵±۱/۱) و بطور معنی داری پاسخ هسته ac از هسته am بیشتر بود. پس از تزریق پیکروتوسین با دوز ۳ نانوگرم به ازای یک موش صحرائی در رفتار تمیز کردن پاسخ دو هسته ac و am به ترتیب (۲/۵±۰/۲۸، ۰/۷۵±۰/۲) و بطور معنی داری پاسخ هسته ac از هسته am بیشتر بود (P<۰/۰۵).

که با آن در یک منطقه خنثی روبرو می شود، افزایش می دهد، اما بیکوکولین که یک آنتاگونیست $GABA_A$ است، آنها را کاهش می دهد [۶]. تزریق بیکوکولین به درون VMH پرخاشگری مادرانه را کاهش می دهد [۲۵]. تزریق پیکروتوسین در هیپوتالاموس جلویی منجر به افزایش پرخاشگری مادرانه می گردد. همچنین تزریق بیکوکولین در هیپوتالاموس جلویی باعث القای رفتار حمله ای می شود. تزریق THIP در داخل هسته سپتال، موش را نسبت به آزمایشگران پرخاشگرتر می کند [۶] در حالیکه تزریق منظم THIP به موش های ساکن در قفس، پرخاشگری را کاهش می دهد. اگرچه تحریک cPAG پرخاشگری مادرانه را کاهش می دهد، تزریق موسیمول یا بیکوکولین به درون آن اثر اندکی بر پرخاشگری مادرانه ایجاد می نماید [۹]. در تحقیق حاضر تزریق آگونیست و آنتاگونیست $GABA_A$ در هسته های ac و am پرخاشگری را افزایش دادند. عوامل زیر می تواند منجر به چنین نتیجه ای باشند: ۱. این احتمال وجود دارد که آگونیست و آنتاگونیست از طریق گیرنده های متفاوتی عمل می کنند و در نتیجه اثر آگونیست و آنتاگونیست مشابه است. ۲. در بعضی دیگر از تحقیقات، تزریق آگونیست $GABA_A$ باعث بروز اثرات متناقضی بر رفتار پرخاشگری بر اساس دوز و جایگاهی که تزریق شده اند، گردیده است [۱۷]. ۳. از طرفی، اجزای تشکیل دهنده گیرنده گابا در بخش های مختلف مغز متفاوت است و بنابراین این تفاوت می تواند منجر به اثرات ضد و نقیض گابا در بخش های مختلف مغز شود. اختلاف در اجزاء گیرنده گابا برای اثرات گابا بر پرخاشگری اهمیت دارد و تعیین کننده نقش گابا به عنوان افزایش یا کاهش دهنده پرخاشگری می باشد [۱۹]. در تحقیق حاضر تزریق آگونیست و آنتاگونیست، در دو هسته ac و am بر رفتارهای پرخاشگرانه مختلف، متفاوت بود.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله، بدین وسیله تقدیر و تشکر خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه شیراز که تحقیق حاضر را از جهت مالی حمایت کرده است، ابراز می دارند.

هیپوتالاموس باعث سرکوب پرخاشگری می گردد [۱۰]. در بعضی از گزارش ها، آگونیست $GABA_A$ اثری بر رفتار پرخاشگری نداشته است، اما تزریق موسیمول در هسته cPAG، بصورت وابسته به دوز، موجب سرکوب پرخاشگری گردیده، و تزریق بیکوکولین در هسته cPAG قبل از موسیمول باعث مهار این اثر شده است [۲۴]. در بعضی از تحقیقات، آگونیست $GABA_A$ باعث کم شدن پرخاشگری شده، بطوری که تزریق موسیمول به درون هیپوتالاموس جانبی، حملات ارتکابی را، که به وسیله تحریک هیپوتالاموس ایجاد می شود، سرکوب می کند [۳]. تزریق مستقیم موسیمول به درون MPA در موش ها مراقبت مادرانه و پرخاشگری را تحریک می کند [۲]. زولپیدم، آگونیست $GABA_A$ ، رفتار پر خاشگرانه موش را کاهش می دهد [۵]. در برخی گونه های حیوانات مانند هامستر، افزایش در فعالیت آنزیم GAD، سطح گابا و فعالیت گیرنده های گابا، فعالیت پرخاشگرانه را تسهیل می سازد. بنزودیازپین ها که جزء داورهای آگونیست $GABA_A$ هستند نتایج متناقضی می دهند [۱۶]. آگونیست بنزودیازپوکسین، میدازولام، که یک تعدیل کننده گیرنده گابا می باشد، رفتار پرخاشگرانه را نسبت به متجاوز افزایش می دهد [۹]. تعدیل کننده های آلوستریک مثبت گیرنده های گابا مانند بنزودیازپین، نورواستروئیدها و الکل جزء چند ترکیبی هستند که پرخاشگری حیوانات آزمایشگاهی را افزایش می دهند [۹]. هر چند تاکنون هیچ تحقیقی در ارتباط با اثر تزریق موسیمول در آمیگدال بر پرخاشگری یافت نگردیده است، نتایج تحقیق حاضر در راستای تحقیقات فوق می باشد. در تحقیق حاضر تزریق دوز بالای پیکروتوسین در هسته ac باعث افزایش رفتارهای پرخاشگرانه گاز گرفتن و در هسته am باعث افزایش بعضی از رفتارهای پرخاشگرانه نظیر حرکت تهدید کننده سر، پرخاشگری ایستاده و پرخاشگری از پهلو گردید، در حالیکه در رفتار حمله ای سریع تزریق پیکروتوسین در دو هسته فوق اثر کاهشی داشت. در سایر مطالعات، پیکروتوسین به عنوان یک آنتاگونیست $GABA_A$ ، گاهی اوقات اثر افزایشی و گاهی اوقات اثر کاهشی بر رفتار پرخاشگری داشته است [۲۲]. در موش صحرائی، تزریق داخل بطن مغزی THIP که آگونیست گابا است، حملات تهاجمی به سوی موش صحرائی دیگر را، زمانی

References

- [1] Albert, D.J., Walsh, M.L. and Jonik, R.H., Aggression in humans: what is its biological foundation? *Neurosci Biobehav Rev*, 17 (1993) 405-25.
- [2] Arrati, P.G., Carmona, C., Dominguez, G., Beyer, C. and Rosenblatt, J.S., GABA receptor agonists in the medial preoptic area and maternal behavior in lactating rats. *Physiol Behav*, 87 (2006) 51-65.
- [3] Cheu, J.W. and Siegel, A., GABA receptor mediated suppression of defensive rage behavior elicited from the medial hypothalamus of the cat: role of the lateral hypothalamus. *Brain Res*, 783 (1998) 293-304.
- [4] Coccaro, E.F., McCloskey, M.S., Fitzgerald, D.A. and Phan, K.L., Amygdala and orbitofrontal reactivity to social threat in individuals with impulsive aggression. *Biol Psychiatry*, 62 (2007) 168-78.
- [5] de Almeida, R.M., Rowlett, J.K., Cook, J.M., Yin, W. and Miczek, K.A., GABAA/alpha1 receptor agonists and antagonists: effects on species-typical and heightened aggressive behavior after alcohol self-administration in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 172 (2004) 255-63.
- [6] Depaulis, A. and Vergnes, M., Elicitation of conspecific attack or defense in the male rat by intraventricular injection of a GABA agonist or antagonist. *Physiol Behav*, 35 (1985) 447-53.
- [7] Elst, L.T., Groffmann, M., Ebert, D. and Schulze-Bonhage, A., Amygdala volume loss in patients with dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav*, 16 (2009) 105-12.
- [8] Ferris, C.F., Stolberg, T., Kulkarni, P., Murugavel, M., Blanchard, R., Blanchard, D.C., Febo, M., Brevard, M. and Simon, N.G., Imaging the neural circuitry and chemical control of aggressive motivation. *BMC Neurosci*, 9 (2008) 111.
- [9] Gourley, S.L., Debold, J.F., Yin, W., Cook, J. and Miczek, K.A., Benzodiazepines and heightened aggressive behavior in rats: reduction by GABA(A)/alpha (1) receptor antagonists. *Psychopharmacology (Berl)*, 178 (2005) 232-40.
- [10] Gregg, T.R. and Siegel, A., Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: implications for human aggression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 25 (2001) 91-140.
- [11] Hoptman, M.J., D'Angelo, D., Catalano, D., Mauro, C.J., Shehzad, Z.E., Kelly, A.M., Castellanos, F.X., Javitt, D.C. and Milham, M.P., Amygdalofrontal Functional Disconnectivity and Aggression in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 12(2009) 2-12.
- [12] Howard, K., Plummer, I. and Imy, V., Effect of alprazolam and triazolam on isolation-induced aggression in rats. *Ohio J. Sci.*, 87 (1987) 107-111.
- [13] Kemble, E.D., Blanchard, D.C. and Blanchard, R.J., Effects of regional amygdaloid lesions on flight and defensive behaviors of wild black rats (*Rattus rattus*). *Physiol Behav*, 48 (1990) 1-5.
- [14] Lee, G. and Gammie, S.C., GABA enhancement of maternal defense in mice: possible neural correlates. *Pharmacol Biochem Behav*, 86 (2007) 176-87.
- [15] Lubin, D.A., Elliott, J.C., Black, M.C. and Johns, J.M., An oxytocin antagonist infused into the central nucleus of the amygdala increases maternal aggressive behavior. *Behav Neurosci*, 117 (2003) 195-201.
- [16] Miczek, K.A., DeBold, J.F., van Erp, A.M. and Tornatzky, W., Alcohol, GABAA-benzodiazepine receptor complex, and aggression. *Recent Dev Alcohol*, 13 (1997) 139-71.
- [17] Miczek, K.A., Fish, E.W. and De Bold, J.F., Neurosteroids, GABAA receptors, and escalated aggressive behavior. *Horm Behav*, 44 (2003) 242-57.
- [18] Mpakopoulou, M., Gatos, H., Brotis, A., Paterakis, K.N. and Fountas, K.N., Stereotactic amygdalotomy in the management of severe aggressive behavioral disorders. *Neurosurg Focus*, 25 (2008) E6.
- [19] Nehrenberg, D.L., Rodriguiz, R.M., Cyr, M., Zhang, X., Lauder, J.M., Gariépy, J.L. and Wetsel, W.C., An anxiety-like phenotype in mice selectively bred for aggression. *Behav Brain Res*, 201 (2009) 179-91.
- [20] New, A.S., Hazlett, E.A., Newmark, R.E., Zhang, J., Triebwasser, J., Meyerson, D., Lazarus, S., Trisdorfer, R., Goldstein, K.E., Goodman, M., Koenigsberg, H.W., Flory, J.D., Siever, L.J. and Buchsbaum, M.S., Laboratory Induced Aggression: A Positron Emission Tomography Study of Aggressive Individuals with Borderline Personality Disorder. *Biol Psychiatry* 15(2009) 1107-14.

- [21] Ricci, L.A., Grimes, J.M., Knyshevski, I. and Melloni, R.H., Repeated cocaine exposure during adolescence alters glutamic acid decarboxylase-65 (GAD65) immunoreactivity in hamster brain: correlation with offensive aggression. *Brain Res*, 1035 (2005) 131-8.
- [22] Rodgers, R.J. and Depaulis, A., GABAergic influences on defensive fighting in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 17 (1982) 451-6.
- [23] Schwartz, J.J., Ricci, L.A. and Melloni, R.H., Jr., Interactions between the dopaminergic and GABAergic neural systems in the lateral anterior hypothalamus of aggressive AAS-treated hamsters. *Behav Brain Res*, 203 (2009) 15-22.
- [24] Shaikh, M.B. and Siegel, A., GABA-mediated regulation of feline aggression elicited from midbrain periaqueductal gray. *Brain Res.*, 507 (1990) 51-6.
- [25] Shekhar, A. and DiMicco, J.A., Defense reaction elicited by injection of GABA antagonists and synthesis inhibitors into the posterior hypothalamus in rats. *Neuropharmacology*, 26 (1987) 407-17.
- [26] Stanford, M.S., Anderson, N.E., Lake, S.L. and Baldrige, R.M., Pharmacologic treatment of impulsive aggression with antiepileptic drugs. *Curr Treat Options Neurol*, 11 (2009) 383-90.
- [27] Sustkova-Fiserova, M., Vavrova, J. and Krsiak, M., Brain levels of GABA, glutamate and aspartate in sociable, aggressive and timid mice: an in vivo microdialysis study, *Neuro Endocrinol Lett*, 30 (2009).