

مقاله پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره پنجم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۸۵-۲۹۰

اثر دگزامتاژون بر واکنش‌های اضطرابی در موش‌های سوری

دکتر عباسعلی وفایی^۱، حسین میلادی گرجی^۲، دکتر عباسعلی طاهریان^۳، دکتر علی رشیدی‌پور^۳

دریافت مقاله: ۸۵/۲/۱۸ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۵/۷/۱۳ پذیرش مقاله: ۸۵/۹/۲۳

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات قبلی پیشنهاد نموده‌اند که فعالیت گیرنده‌های گلوکوکورتیکوپیدی می‌تواند نقش تعدیلی بر ترس و اضطراب داشته باشد. بر این اساس هدف پژوهش حاضر تعیین نقش هورمون‌های گلوکوکورتیکوپیدی بر تعديل اضطراب در مدل ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در طی این مطالعه تجربی ۶۰ سر از موش‌های سوری با میانگین وزنی ۲۵ تا ۳۰ گرم استفاده گردید. در ابتدا حیوان‌ها به صورت تصادفی به گروه‌های آزمون و کنترل تقسیم گردیدند. سپس به گروه‌های آزمون، دگزامتاژون ۰/۱، ۰/۳، ۱، ۰/۲ و ۱۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن به عنوان آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوپید و به موش‌های گروه کنترل هم حجم آن حلال (نرمال سالین + اتانول ۰/۲٪) ۳۰ دقیقه قبل از ارزیابی به صورت زیر جلدی تزریق شد. موش‌ها ۲۵ دقیقه بعد از تزریق در جهت افزایش فعالیت حرکتی و حس کنکاوی به مدت ۵ دقیقه در یک جعبه با دیواره‌های مشکی قرار داده شدند و پس از آن در فواصل زمانی تنظیم شده به ماز بعلاوه‌ای منتقل گردیدند و به مدت ۵ دقیقه شاخص‌های استاندارد ارزیابی اضطراب (تعداد ورود و درصد زمان صرف شده بر روی بازوی باز) از طریق مشاهده در آن‌ها بررسی و ثبت گردید.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که دگزامتاژون در دوزهای ۰/۳ و ۱ میلی‌گرم به طور معنی‌داری موجب کاهش رفتارهای اضطرابی شده است (p<0/01). ولی با دوز ۰/۰ و ۰/۱ میلی‌گرم اثر معنی‌داری نداشت در حالی که دگزامتاژون با دوز ۱۰ میلی‌گرم اثر اضطراب‌زاibi دارد (p<0/01).

نتیجه‌گیری: یافته‌های فوق نشان می‌دهد که گلوکوکورتیکوپیدها وابسته به دوز نقش مهمی در تعديل واکنش‌های اضطرابی در مدل ارزیابی ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع دارد.

واژه‌های کلیدی: اضطراب، گلوکوکورتیکوپیدها، دگزامتاژون، موش سوری

۱- (نویسنده مسؤول) دانشیار گروه آموزشی فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

تلفن: ۰۳۱-۳۳۳۲۰۸۰، فاکس: ۰۳۱-۳۳۳۱۵۵۱، پست الکترونیکی: aavaf43@yahoo.com

۲- مریب گروه آموزشی فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

۳- استاد گروه آموزشی فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

مقدمه

گلوکوکورتیکوئید (تیپ ۲)، متصل گردیده و اثرات خود را اعمال می‌کند [۵].

شواهد قبلی نشان داده که فعال شدن محور هیپوپotalاموس- هیپوفیز- آدرنال یک فاکتور مهم در پاسخ‌های اضطرابی و استرسی طبیعی است و یکسری از مطالعات پیشنهاد نموده‌اند که به دنبال حالات اضطرابی و استرسی سطوح برشی هورمون‌ها به ویژه کورتیزول و عوامل نورواندوکرین تغییر می‌کند هر چند که در برشی از آن‌ها سطوح پلاسمایی کورتیزون طبیعی نشان داده شد. هم‌چنین در برخی از اختلالات روانی مثل افسردگی‌ها دیده شده که سطوح کورتیزول به طور معنی‌داری افزایش یافته است [۳].

بنابراین از آن جا که یکی از اهداف اساسی که در آزمایشگاه ما پیگیری می‌شود اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر سیستم عصبی در مدل‌های رفتاری و الکترو فیزیولوژیک می‌باشد و ضمناً بر اساس مطالعات قبلی پیشنهاد شده و احتمال می‌رود که گلوکوکورتیکوئیدها بتوانند اثرات تعدیلی بر واکنش‌های اضطرابی داشته باشند [۶-۷]، هدف این مطالعه تعیین اثرآن‌ها بر تعدیل اضطراب در موش سوری می‌باشد.

مواد و روش‌ها

- حیوانات: در طی این مطالعه تجربی از ۶۰ سر موش‌ها سوری نر (آلبینو) ۲۵ تا ۳۰ گرم استفاده شد. حیوان‌ها در قفس‌های ۵ تایی با چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته و دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد و میزان آب و غذای کافی نگهداری شدند. در ابتدا حیوان‌ها به صورت تصادفی به گروه‌های آزمون و کنترل تقسیم گردیدند. سپس به گروه‌های آزمون، دگزومتازون، ۰/۱، ۰/۳، ۰/۱، ۲ و ۱۰ میلی‌گرم و یا حجم یک میلی‌لیتر به ازاء هر کیلوگرم وزن به عنوان آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید و به موش‌های گروه کنترل هم حجم آن حلال (اتانول ۲٪/علاءه سالین) ۳۰ دقیقه قبل از ارزیابی حالات اضطرابی، به صورت زیر جلدی، تزریق شد.

- گروه‌های آزمایشی: ۱- گروه کنترل که هم حجم دارو حلال (اتانول ۲٪/علاءه سالین) زیر جلدی دریافت نمودند، ۲- گروه‌های آزمون که دگزومتازون با دوزهای ۰/۱، (n=۱۰)

از دیدگاه فیزیولوژیک، اضطراب و استرس واکنش‌های پیچیده‌ای در ارگانیسم هستند که به دنبال یک آبشار حادث بیوشیمی و آندوکرین به وسیله استرسورها شروع می‌شود [۱]. مطالعات قبلی نشان داده که سه عامل نوروترانسمیتری اساسی با اضطراب ارتباط دارند که شامل نوراپینفرین سروتونین و گاما‌آمینو بوتیریک اسید می‌باشد به طوری که استفاده از آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های این سیستم‌ها توانسته بر واکنش‌های اضطرابی اثر تعدیلی داشته باشد [۲-۳].

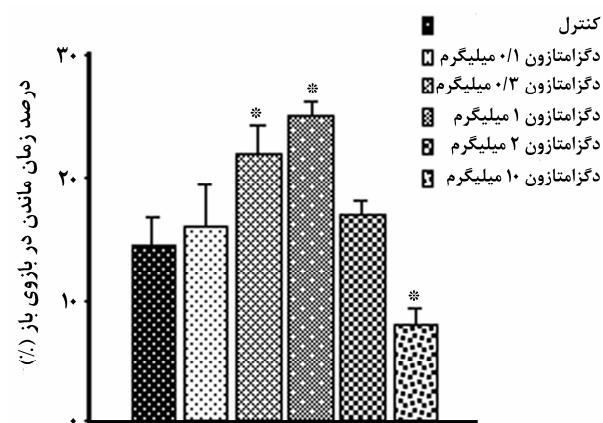
مطالعات قبلی نشان داده که یکی از عوامل مرتبط با اضطراب احتمالاً تغییر سطح هورمون‌های درون‌ریز به ویژه گلوکوکورتیکوئیدها و استروئیدهای تخدمانی است. امروزه تغییرات رفتار، خلق و سطح اضطراب متعاقب وقایع بیولوژیک مانند بلوغ، حاملگی، یائسگی و طول یک سیکل ماهیانه، پدیده‌ای شناخته شده است که مربوط به تغییر سطوح و یا نسبت هورمون‌های استروئیدی می‌باشد. مطالعات متعدد دهه اخیر در مورد نقش هورمون‌های استروئیدی، به ویژه استروژن و پروژسترون بر اضطراب در مدل‌های تجربی نشان می‌دهد که تغییرات سطح هورمون‌های تخدمانی در طول سیکل ماهیانه تأثیر معنی‌داری بر سطح اضطراب می‌گذارد و تجویز استرادیول به موش‌هایی که تخدمان‌های آن‌ها خارج شده بود اضطراب را افزایش و بر عکس تجویز پروژسترون اضطراب را کاهش می‌دهد [۳-۴].

از طرفی شواهد نشان داده که در جریان تحریک‌های هیجانی و حالات اضطرابی، هورمون‌های اختصاصی ترشح می‌شوند که بر تعديل این حالات تأثیر می‌گذارند. یکی از هورمون‌های مترشحه ناشی از استرس و هیجان و حالات اضطرابی، گلوکوکورتیکوئید است که در پاسخ به این رفتارها از قشر غده فوق کلیه ترشح می‌شود. گلوکوکورتیکوئیدها بسیار لیپوفیلیک هستند و فوراً وارد مغز شده و مستقیماً به گیرنده‌های خود در داخل سلول که عبارتند از گیرنده

واریانس یک طرفه و آزمون توکی مورد مقایسه و بررسی قرار گرفتند و به صورت میانگین \pm خطای استاندارد از میانگین (Mean \pm SEM) در نمودارها ارایه گردید.

نتایج

نتایج مطالعه نشان می‌دهد که میانگین و انحراف معیار درصد زمان در بازوی باز در گروه‌های کنترل و دگزامتاژون با دوزهای $0/1$ ، $0/3$ ، 1 ، 2 و 10 میلی‌گرم به ترتیب برابر $17/0/3\pm 7/6$ ، $16\pm 6/9$ ، $14/5\pm 5/6$ و $8/0/3\pm 3/5$ (نمودار ۱)



نمودار ۱- این شکل درصد زمان ماندن در بازوی باز به دنبال تزریق زیر جلدی دگزامتاژون نیم ساعت قبل از آزمون ارزیابی اضطراب در مقایسه با گروه کنترل را نشان می‌دهد ($P<0/0/1$). ستون عمودی نشان دهنده درصد زمان حضور در بازوی باز در طی ۵ دقیقه ارزیابی می‌باشد.

و میانگین تعداد ورود به بازوی باز در گروه‌های مذکور به ترتیب برابر $4\pm 0/94$ ، $3/9\pm 0/87$ ، $2/4\pm 0/69$ ، $2/8\pm 0/78$ ، $4\pm 0/94$ و $3/2\pm 0/63$ و $1/2\pm 0/63$ (نمودار ۲) می‌باشد.

نتایج این مطالعه به دنبال آنالیز واریانس در خصوص درصد زمان حضور حیوان‌ها در بازوی باز و در خصوص تعداد ورود به بازوی باز نشان داد که دگزامتاژون با دوزهای $0/3$ و 1 باعث کاهش علایم اضطراب شده است به طوری که در مقایسه با گروه کنترل، حیوانات تعداد ورود بیشتر و درصد زمان بیشتری را بروی بازوی باز طی نموده‌اند و بررسی آماری تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد ($p<0/0/1$). در حالی که دگزامتاژون با دوز $0/1$ و 2 میلی‌گرم تأثیر معنی‌داری نداشت و

$10/0/3$ و 10 میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن زیر جلدی دریافت نمودند ($n=50$ و 10 سر در هر گروه).

- دستگاه ارزیابی سطح اضطراب: برای ارزیابی اضطراب از دستگاهی به نام، ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع (Elevated plus-maze)، که مدل استاندارد جهت ارزیابی سطح اضطراب در جوندگان است استفاده شد. این دستگاه از چوب ساخته شده و شامل دو بازوی باز (هر یک 50×50 سانتی‌متر) و دو بازوی بسته (هر یک 50×50 سانتی‌متر) و یک کفه مرکزی (5×5 سانتی‌متر) است که بازوهای باز رو بروی هم و بازوهای بسته هم رو بروی یکدیگر قرار دارند و حدود 50 سانتی‌متر از کف اطاق بالاتر قرار می‌گیرد. این مدل تجربی سنجش اضطراب، غیر شرطی بوده و نیازی به آموزش و یادگیری حیوان ندارد [۷،۴].

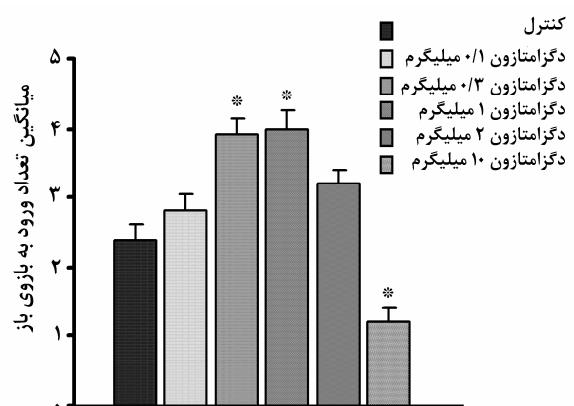
- روش آزمایش. در صبح روز آزمون حیوانات به آزمایشگاه منتقل و داروی مورد نظر در دوزهای مختلف 30 دقیقه قبل از ارزیابی اضطراب و در فواصل زمانی مشخص به صورت زیر جلدی تزریق گردید. سپس هر موش 25 دقیقه بعد از تزریق و 5 دقیقه قبل از آزمایش به اطاق کار منتقل و در جعبه‌ای به ابعاد $10\times 30\times 40$ سانتی‌متر قرار می‌گرفت تا فعالیت جستجوگرانه (Explorative activity) حیوان افزایش یابد. آنگاه به مدت 5 دقیقه در ماز (قسمت کفه و رو به بازوی باز) قرار داده شده و شاخص‌های استاندارد ارزیابی اضطراب از طریق مشاهده آن‌ها بررسی و فعالیت‌های جستجوگرانه ثبت شد و افزایش ورود به بازوهای باز (وقتی که حیوان به طور کامل به بازوی باز وارد می‌شود یک بار ورود محسوب می‌گردد) و افزایش درصد مدت سپری شده در بازوی باز، شاخص کاهش اضطراب در موش تلقی می‌شد. همچنین قضاوت در مورد اختلاف معنی‌دار سطح اضطراب بدین صورت است که اگر همزمان هر دو شاخص (ورود به بازوی باز و مدت سپری شده در آن‌ها) در یک راستا کاهش و یا افزایش یابد و حداقل یکی از آن‌ها تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل داشته باشد، به عنوان تغییر معنی‌دار سطح اضطراب تلقی می‌شود. در پایان داده‌ها در گروه‌های مختلف با کمک آزمون آماری آنالیز

موش‌هایی که تخمدان‌های آن‌ها خارج شده بود اضطراب را افزایش می‌دهد هم‌خوانی دارد [۴].

حال این که چگونه دگزاماتازون با دوز پایین موجب کاهش اضطراب و با دوز بالا اثر اضطراب‌زاوی دارد مطالعات قبلی نشان داده‌اند که اثرات گلوکوکورتیکوپیدها به صورت U معکوس (Inverted U) اعمال می‌گردد به طوری که در دوزهای پایین و بالا نسبت به دوز متوسط اثرات متفاوتی بر سیستم عصبی مرکزی اعمال می‌کنند و پیشنهاد شده که احتمالاً این اثرات به میزان اشباع شدن گیرنده‌ها مرتبط می‌باشد [۵]. بر این اساس در این مطالعه هم احتمالاً اثرات واپسیه به دوز آن‌ها ناشی از این اثر است.

شواهد قبلی نشان داده که نواحی مختلف سیستم لیمبیک حاوی تراکم متوسط تا بالایی از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوپیدی بوده و یکی از جایگاه‌های هدف برای آن‌ها محسوب می‌شود. هم‌چنین مطالعات قبلی نشان داده که آزاد شدن این هورمون‌ها به دنبال استرس، اثرات رفتاری فراوانی در این ناحیه داشته و فعال شدن گیرنده‌های گلوکوکورتیکوپیدی در این ناحیه نقش مهمی در واسطه‌گری اثرات تزریق محیطی آن‌ها دارد [۵]. ضمناً از آن جا که تعدادی از هسته‌های نواحی لیمبیک مانند آمیگدال نقش شناخته شده‌ای در تعديل ترس و اضطراب بازی می‌کنند و دیده شده که تخریب سیستم لیمبیک و قشر تمپورال موجب تغییر در واکنش‌های ترس و اضطراب می‌شود [۶]. پیشنهاد شده که مسیر سپتو-هیپوکمپال نقش غالب در عملکرد فیزیولوژیک حالات اضطرابی دارد [۷-۹]. بنابراین در مطالعه حاضر احتمال می‌رود که گلوکوکورتیکوپیدها با واسطه‌گری این نواحی موجب تعديل اضطراب شوند. شواهد قبلی نشان داده که احتمالاً گلوکوکورتیکوپیدها از طریق سیستم‌های نوروترانسمیتری و واسطه‌های عصبی مختلف، در نقاط ویژه‌ای از مغز در تعديل رفتارهای اضطرابی دخالت می‌کنند و دیده شده که سیستم‌های آدرنرژیک و گلوکوکورتیکوپیدها اثرات متقابل فراوانی با هم دارند و تزریق آنتاگونیست بتا آدرنرژیک

با دوز ۱۰ میلی‌گرم اثر اضطراب‌زاوی دارد ($p < 0.01$). این نتایج نشان می‌دهد که فعالیت گیرنده‌های گلوکوکورتیکوپید وابسته به دوز نقش مهمی در تعديل واکنش‌های اضطرابی در مدل ارزیابی ماز بعلوه‌ای دارد (نمودارهای ۱ و ۲).



نمودار ۲- میانگین تعداد ورودهای حیوان به بازوی باز به دنبال تزریق دگزاماتازون نیم ساعت قبل از آزمون ارزیابی اضطراب در مقایسه با گروه کنترل ($p < 0.01$). ستون عمودی نشان دهنده تعداد ورود به بازوی باز در طی ۵ دقیقه ارزیابی می‌باشد.

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد که تجویز دگزاماتازون واپسیه به دوز و در دوزهای پایین، موجب افزایش ورود حیوانات به بازوی باز و افزایش مدت زمان سپری شده در آن می‌شود که بیانگر کاهش واکنش‌های اضطرابی می‌باشد. با دوز بالا این اثرات معکوس شده و موجب افزایش اضطراب حیوان می‌شود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که اضطراب می‌تواند تحت تأثیر هورمون‌های گلوکوکورتیکوپیدی قرار گیرد. که با نتایج برخی از مطالعات قبلی هم‌خوانی دارد. در این میان تجویز دگزاماتازون با دوز پایین که موجب کاهش اضطراب می‌شود با نتایج مطالعه‌ای که نشان داد، تجویز پروژسترون اضطراب را کاهش می‌دهد هم‌خوانی دارد [۳-۴]. در حالی که تجویز دگزاماتازون با دوز بالا که موجب افزایش اضطراب می‌گردد با نتایج مطالعه‌ای که نشان داد استرس شدید موجب افزایش سطح اضطراب می‌گردد [۷] و یا تجویز استرادیول به

تعديل کننده در سیستم عصبی و نیز اثر تنظیمی هورمون‌های استروییدی بر آن، به نظر می‌رسد که احتمالاً بخشی از اثر هورمون‌های استروییدی با واسطه رهایش نیتریک اکساید اعمال می‌شود [۱۴]. بنابراین احتمال دیگری که وجود دارد این است که گلوکورتیکوپیدها هم از طریق اثر بر نیتریک اکساید موجب تعديل واکنش‌های اضطرابی شوند.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که دگزاماتازون با دوز پایین موجب کاهش اضطراب و با دوز بالا اثر اضطراب‌زاوی دارد. برای بررسی این که این اثرات چگونه اعمال می‌شود مطالعات قبلی نشان داده‌اند که اثرات گلوکورتیکوپیدها به صورت U معکوس (U) اعمال می‌گردد به طوری که در دوزهای پایین و بالا نسبت به دوز متوسط اثرات متفاوتی بر احتمالاً این اثرات به میزان اشباع شدن گیرنده‌ها مرتبط می‌باشد [۵]. بر این اساس در این مطالعه هم احتمالاً اثرات وابسته به دوز آن‌ها ناشی از این اثر است.

از آن جا که سازوکار دقیق نحوه اثرگذاری این هورمون‌ها بر رفتارهای اضطرابی هنوز به روشنی شناخته نشده است به منظور شناخت دقیق‌تر مکانیسم‌های دخیل و دیگر سیستم‌های نوروترانسمیتری نیاز به مطالعات و پژوهش‌های بیشتری احساس می‌گردد.

نتیجه‌گیری

به طور کلی یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که گلوکورتیکوپیدها به صورت وابسته به دوز، نقش مهمی در تعديل واکنش‌های اضطرابی در مدل ارزیابی ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع بازی می‌کنند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از خانم‌ها شریفی‌مقدم، قلی‌زاده و میرکاظمی و همکاران مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان به ویژه آقای صادقی که در انجام آزمایش‌ها ما را یاری نمودند صمیمانه تقدير به عمل می‌آید.

به داخل نواحی لیمبیک اثرات سیستمیک گلوکورتیکوپیدها را بلوك می‌کند. بر این اساس شواهد زیادی نشان داده‌اند که گلوکورتیکوپیدها اثرات خود را از طریق فعال نمودن سیستم آدرنرژیک در این ناحیه اعمال می‌کنند [۳]. از آن جا که یکی از سیستم‌های اساسی دخیل در تعديل واکنش‌های اضطرابی سیستم آدرنرژیک می‌باشد احتمال می‌رود که گلوکورتیکوپیدها از طریق این سیستم بر اضطراب اثر داشته باشند [۱۰]. هم‌چنین مطالعات قبلی نشان داده که با افزایش تولید نیتریک اکساید میزان اضطراب افزایش و با مهار تولید آن اضطراب کاهش می‌باید [۴] و تغییر فعالیت نیتریک اکساید سنتراز با مکانیسم اثر تعديلی هورمون‌های استروییدی بر سیستم‌های نوروترانسمیتری دیگر مغز مانند گابا و سروتونین صورت می‌گیرد [۱۱] وجود ارتباط سیناپسی بین نورون‌های گابارژیک و نورون‌های گلوتامینرژیک در برخی از مناطق مختلف مغز مانند بخش خلفی رافه این احتمال را تقویت می‌کند که اثر هورمون‌های استروییدی با واسطه سیستم گابارژیک صورت می‌پذیرد و در همین زمینه ثابت شده است که استروژن موجب تضعیف و پروژترون باعث تقویت انتقال عصبی گابارژیک در سیستم عصبی مرکزی می‌شود. از آن جا که درصد زیادی از مسیرهای عصبی را دو سیستم گابارژیک و گلوتامینرژیک تشکیل می‌دهند، این دو سیستم در تنظیم سطح اضطراب با یکدیگر تعامل داشته و عملکرد این دو نقش مهمی در تعیین سطح اضطراب دارد [۴]. بنابراین احتمال دیگری که وجود دارد این است که گلوکورتیکوپیدها از طریق اثرات تعديلی بر سیستم‌های گابا و گلوتامینرژیک موجب تعديل واکنش‌های اضطرابی شوند.

هم‌چنین شواهد اخیر نشان داده است که بیان mRNA آنزیم نیتریک اکساید سنتراز و میزان فعالیت آن می‌تواند توسط هورمون‌های استروییدی تنظیم شود. استروژن موجب افزایش بیان این آنزیم و تولید نیتریک اکساید می‌شود با توجه به ماهیت مولکول نیتریک اکساید به عنوان یک میانجی و

References

- [1] Nutt DJ. Neurobiological mechanisms in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62 (Suppl.11): 22-7.
- [2] Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan & Sadock's Comprehensive text book of Psychiatry*, 8th ed, Lippincott Williams and Wilkins Co, Volume 1. 2005; pp: 1718-48.
- [3] Schramm NL, McDonald MP, Limbird LE. The alpha (2a)-adrenergic receptor plays a protective role in mouse behavioral models of depression and anxiety. *J Neurosci*, 2001; 21(13): 4875-82.
- [4] صوفی آبادی م، صادقی پور حر، شعبانزاده ع ر، زیرین دست م، دهپور ار. بررسی نقش واسطه‌ای نیتریک اکساید در تأثیر هورمون‌های استروژن و پروژسترون بر اضطراب در موش صحرایی ماده. *مجله علمی و پژوهشی کوشا*, جلد ۲، شماره ۳ و ۴، بهار و تابستان ۱۳۸۰. صفحات: ۸۵-۱۷۷.
- [5] Roozendaal B, McGaugh JL. Glucocorticoids receptor agonist and antagonist administration into the basolateral but not central amygdala modulates memory storage. *Neurobiol Learn Mem*, 1997; 67: 176-9.
- [6] Velisek L. Prenatal exposure to betamethasone decreases anxiety in developing rats: hippocampal neuropeptide y as a target molecule. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31(10): 2140-9.
- [7] Boyle MP, Kolber BJ, Vogt SK, Wozniak D, Muglia LJ. Forebrain glucocorticoid receptors modulate anxiety-associated locomotor activation and adrenal responsiveness. *J Neurosci*, 2006; 26(7): 1971-8.
- [8] Belzung C, Griebel G. Measuring normal and pathological anxiety-like behavior in mice: a review. *Behav Brain Res*, 2001; 125(1-2): 141-9.
- [9] Hodge CW, Raber J, McMahan T, Walter H, Sanchez-Perz AM, Olive MF, et al. Decreased anxiety-like behavior, reduced stress hormones, and neurosteroid super sensitivity in mice lacking protein kinase cepsilon. *J Clin Invest*, 2002; 110(7): 1003-10.
- [10] Soravia LM, Heinrichs M, Aerni A, Maroni C, Schelling G, Ehrlert U, et al. Glucocorticoids reduce phobic fear in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006; 103(14): 5585-90.
- [11] Leonard BE. The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system. *Eur Psychiatry*, 2005; 20(Suppl 3): 302-6.
- [12] Anagnostaras SG, Craske MG, Fanselow MS. Anxiety: at the intersection of genes and experience. *Nat Neurosci*, 1999; 2(9): 780-2.
- [13] Volk RM, Nguyen E. Possible involvement of nitric oxide in chlordiazepoxide induced anxiolysis in mice. *Life Sci*, 1992; 51: 255-60.
- [14] Volke V, Soosaar A, Koks S, Bourin M, Mannisto PT, Vasar E. 7-Nitroindazol a nitric oxide synthase inhibitor, has anxiolytic-like properties in exploratory models of anxiety. *Psychopharmacology*. 1997; 131: 399-405.